

**HORNZELLMORPHOLOGIE
EXSIKKIERTER ALTERSHAUT
VERLAUFSMESSUNGEN**

Wilhelm Stein

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco

HORNZELLMORPHOLOGIE EXSIKKIERTER ALTERSHAUT
VERLAUFSMESSUNGEN



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wilhelm Stein
aus
Vaterstetten

1978



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Do. Dr. G. Plewig
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. O. Braun-Falco
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	31. 7. 1978

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

<u>1. Alter und Epidermis</u>	1
1.1 Morphologische Veränderungen	1
1.2 Klinische Kennzeichen	3
<u>2. Zielsetzung der Arbeit</u>	8
<u>3. Material und Methoden</u>	10
3.1 Probanden	10
3.2 Klinische und morphologische Parameter	11
3.2.1 Schuppung und Craquelé	11
3.2.2 Hornzellenfläche	15
3.3 Anfertigung der zytologischen Präparate	17
3.3.1 Mögliche Methoden	17
3.3.2 Zellgewinnung	19
3.3.3 Zellfärbung	19
3.4 Behandlungsplanung und Durchführung	20
3.5 Statistische Auswertung	25
<u>4. Ergebnisse</u>	29
4.1 Korrelationen zwischen therapeutisch unbeeinflussten Variablen	29
4.2 Klinische Besserung und Veränderung der Hornzellfläche infolge der einzelnen Behandlungsmethoden	34
4.2.1 in Gruppe A	34
4.2.2 in Gruppe B	38
4.2.3 in Gruppe C	42
4.2.4 in Gruppe D	46
4.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	50

	Seite
<u>5. Diskussion</u>	57
5.1 Funktionelle Vorgänge in der alternden Epidermis	57
5.1.1 Exsikkation	57
5.1.2 Desquamation	58
5.2 Hornzellenfläche	60
5.2.1 Morphologische Entwicklung der Keratinozyten	61
5.2.2 Bestimmende Faktoren der Hornzellenfläche	63
5.2.2.1 Alter	63
5.2.2.2 Exsikkation und Hydratation	64
5.2.2.3 Körpergröße	66
5.2.2.4 Iatrogene Beeinflussung	67
5.3 Desquamation und Hornzellengröße	76
5.4 Abschließende Beurteilung der Therapiemethoden	79
5.4.1 Okklusivfolie	79
5.4.2 Wasserhaltige Emulsionen	80
<u>6. Zusammenfassung</u>	83
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	87

1. ALTER UND EPIDERMIS

1.1 Morphologische Veränderungen

Das Altern mit seinen fortschreitenden morphologischen und funktionellen Wandlungen der Gewebe, die Biomorphose M. Bürgers [7], macht auch vor der Epidermis nicht halt.

Die Mehrheit der Untersucher [14,21,25,28,49,57] ist zwar übereinstimmend der Meinung, daß die Epidermis älterer Personen im Vergleich zu der jüngerer atrophisch ist, aber diese Annahme wird nicht von allen zweifelsfrei bestätigt. Evans und Mitarbeiter [15] konnten keine signifikante Abnahme des epidermalen Volumens pro Kubikzentimeter bei älteren Menschen feststellen. Ebenso konnte Whitton [59] bei seinen Untersuchungen keine Abnahme der Epidermisdicke bei alten Leuten finden.

Gesichert jedoch erscheint [25,52], daß die Altershaut durch ein Verstreichen der Papillarräume und damit durch einen erhöhten Quotienten der Epidermisoberfläche zur epidermalen Unterfläche gekennzeichnet ist; die Retezapfen nehmen also an Tiefe ab.

Außerdem kann man davon ausgehen, daß die Dicke des Stratum corneum sich mit zunehmendem Alter nicht wesentlich ändert [14,57]. Es läßt sich aber in der Hornschicht eine Verbreiterung der lamellären Abschilferungszone zu Lasten der kompakten Zone feststellen [14].

Über die Mitoseaktivität der alternden Epidermis findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben.

Untersuchungen von Baker und Blair [2] haben ergeben, daß bei älteren Männern die Erneuerungszeit der Hornschicht

sowie die Durchlaufzeit der Zellen durch die Hornschicht im Gegensatz zu jugendlichen Männern verlängert ist.

Salfeld [49] berichtet, daß die Mitoseaktivität bis zum 40. Lebensjahr zunimmt und dann etwa gleichbleibt.

Thuringer und Katzberg [54] fanden bei der Gruppe der 61-80 Jahre alten Personen den höchsten Mitoseindex.

Andrew und Andrew [1] und Bertalanffy et al. [4] stellten in Versuchen mit Ratten die höchste Mitoseaktivität bei den ältesten Tieren fest.

Zytologische Charakteristika der Epidermis im Alter sind Verkleinerung der Keratinozyten, Abnahme der Mitochondrienzahl und Verminderung der RNS [51]. Ganz im Gegensatz zu der Verkleinerung der Keratinozyten steht die von Plewig [40] und Rogall [47] beschriebene Größenzunahme der Korneozyten im Alter.

Im elektronenmikroskopischen Bild der Altersepidermis haben Nagy und Jänner [31] die Unregelmäßigkeit als typischen Befund hervor. Damit meinen sie die herdförmige Verteilung der pathologischen Veränderungen und die erhöhte Größen- und Formenvariabilität der epidermalen Zellen. Folgende Veränderungen konnten im einzelnen beobachtet werden: Störung in der interzellulären Adhäsion, die sich in der Erweiterung der interzellulären Räume äußert, Störungen an der dermoepidermalen Grenze, intrazelluläre Vakuolisierung, schwere degenerative Läsionen der Melanozyten und irreguläre Pigmentverteilung.

Auch die Hautanhangsgebilde bleiben vom Alterungsprozeß nicht verschont.

Die Talgdrüsen werden mit zunehmendem Alter größer [28,39], ebenso steigt der prozentuale (Flächen-)Anteil der Talg-

drüsen im Verhältnis zum Bindegewebe an [39]. Da aber die Talgzellneubildungsrate im hohen Alter verlangsamt ist, nimmt die Talgproduktion trotz einer diffusen Talgdrüsenhyperplasie ab [39]. So konnten Strauß und Pochi [50] nachweisen, daß die Talgsekretion bei Männern etwa nach dem 65. Lebensjahr abfällt.

Die Anzahl der Schweißdrüsen ist im Alter deutlich reduziert [30,33]. Auch die Schwitzreaktion ist nach dem 50. Lebensjahr - vor allem nach dem 80. Lebensjahr - deutlich herabgesetzt [33].

1.2 Klinische Kennzeichen

Die Haut wird mit steigendem Alter von der Entwicklung benigner und maligner Proliferationen betroffen. Gründe dafür sind das Wirksamwerden von endogenen und exogenen Irritationen [51].

Ein vornehmlich kosmetisch störendes Altersstigma sind Pigmentverschiebungen, die hauptsächlich an den Unterarmstreckseiten und an den Handrücken zu beobachten sind.

Wie bereits erwähnt, führen im hohen Alter der Abfall der Talgproduktion und die Abnahme der Schweißdrüsen verbunden mit einer Sekretionsverminderung zu einer Verringerung des Wasser- Lipidmantels. Die daraus resultierende Trockenheit und Rauigkeit der Hautoberfläche ist besonders in den Wintermonaten zu beobachten, wenn alte Menschen sich vorwiegend in überheizten Räumen mit trockener Zimmerluft aufhalten.

Prädilektionsstellen für das Auftreten von Austrocknungsdermatosen sind vor allem die Unterschenkel. Das ist damit erklärbar, daß die Talgdrüsendichte in dieser Hautregion

verglichen mit anderen Hautlokalisationen sehr gering ist.
(Stirn: $149/\text{cm}^2$ - lateraler Unterschenkel: $17/\text{cm}^2$ [28])

Die Exsikkation der Altershaut äußert sich bei visueller Betrachtung vor allem durch mehr oder weniger starke Schuppung. Meist sieht man auf einer derart angetrockneten Oberhaut auch Furchen und Risse, die an die Kraquelierung von Vasen erinnern und deshalb "Etat craquelé" genannt werden. Um die Nomenklatur zu vereinfachen, werden solche Hornhaut-einrisse im weiteren Verlauf der Arbeit mit dem Begriff "Craquelé" bezeichnet.

Aus diesen harmlosen Austrocknungsdermatosen können sich präekzematische Zustände wie das Exsikkationsekzematid entwickeln [25].

Als weiterer Ekzemfaktor ist der sog. Pruritus senilis, bei dem die altersgemäße Trockenheit des Hautorgans mit die Hauptsache darstellt [25], in Rechnung zu setzen.

Die Neigung der trockenen und fettarmen Altershaut zur Ekzematization [25] macht deutlich, daß es sich bei der schuppigen und rissigen Hautoberfläche nicht nur um ein kosmetisches Problem handelt.

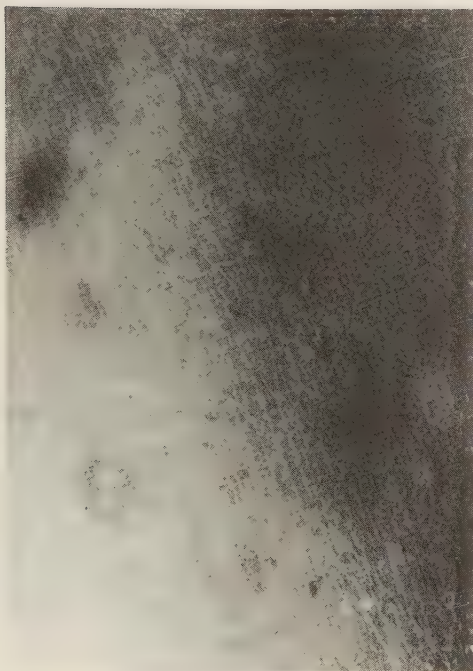


Abbildung 1

Exsikierte Altershaut.

Schuppige und mit feinen Fissuren durchzogene Hautoberfläche. Deutliche Pigmentverschiebungen. Lateraler Unterschenkel eines 74-jährigen Patienten.



Abbildung 2

Exsikierte, faltige Hautoberfläche mit herdförmigen Pigmentverschiebungen.

Schuppung vor allem im rechten oberen Bildteil erkennbar.
Lateraler Unterschenkel eines 69-jährigen Mannes.

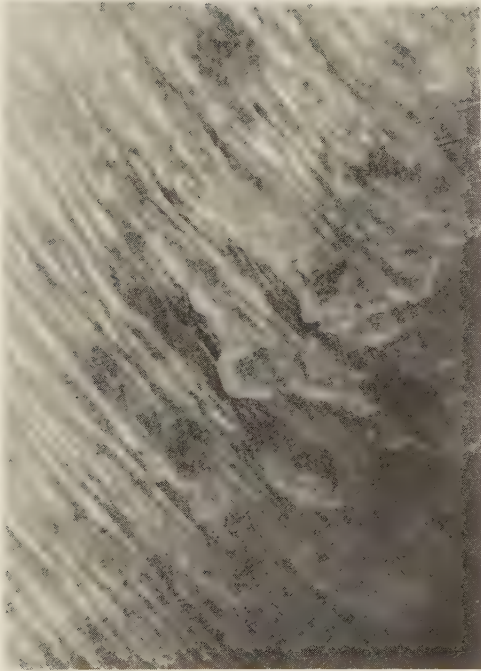


Abbildung 3

Faltige Altershaut mit pergamentartiger, seidig glänzender Beschaffenheit.

Relativ große Schuppen und deutliche Pigmentverschiebungen. Lateraler Unterschenkel eines 78-jährigen Mannes.

2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Hornzellmorphologie und klinische Bilder exsikkierter Altershaut sollten an den lateralen Unterschenkeln von über 60 Jahre alten Männern untersucht und beschrieben werden.

Verlaufsmessungen sollten Aufschluß über den klinischen und morphologischen Effekt von fünf verschiedenen therapeutischen Externa geben.

Als klinische Parameter für die Trockenheit der Unterschenkelhaut dienten Schuppung und Craquelé und zur morphologischen Charakterisierung wurde die Hornzellenfläche gemessen.

Die klinischen und morphologischen Ausgangswerte vor Beginn der Behandlung sollten bei der Auswertung daraufhin geprüft werden, ob zwischen zunehmendem Alter und klinischer Exsikkation und ob zwischen Hornzellgröße und Alter Korrelationen bestünden. Ferner war es mit diesen Werten möglich, eventuelle Zusammenhänge zwischen Hornzellengröße und Exsikkationsgrad und zwischen Hornzellenfläche und Körpergröße statistisch zu ermitteln.

Zur Behandlung der exsikkierter Altershaut standen vier Cremes mit und ohne Kortikoidzusatz zur Verfügung, die sich vor allem in ihrer Wirkstoffkomponente, in ihrer Cremegrundlage und ihrer prozentualen Zusammensetzung unterschieden. Außerdem war für einen Teil der Probanden eine Behandlung nur mit Okklusivfolie vorgesehen.

Während der Therapie sollte klinisch in regelmäßigen Zeitabständen die Besserung der Exsikkation festgehalten und die Hornzellen auf eine eventuelle Größenveränderung hin untersucht werden. Nach Absetzen der Therapie sollte eine Nachkontrolle über das Andauern von klinischer Besserung und von morphologischer Veränderung erfolgen.

Die Ergebnisse aus den einzelnen Behandlungsgruppen konnten dann untereinander verglichen werden, wobei ständig mituntersuchte unbehandelte Unterschenkel Kontrollwerte lieferten.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Probanden

In die Untersuchungen wurden nur männliche Patienten, die über 60 Jahre alt waren und deren Unterschenkel außer der altersgemäßen Exsikkation keine augenfälligen pathologischen Hautbefunde zeigten, mit einbezogen.

Bei einem Durchschnittsalter von 76.2 Jahren bewegte sich das Alter der einzelnen Patienten zwischen 61 und 91 Jahren.

Sämtliche 44 Probanden waren Bewohner des Münchner Altenheims St. Martin (x).

Der Umstand, daß alle Probanden im selben Haus wohnten, brachte viele Vorteile mit sich.

Zum einen waren sie immer den gleichen äußeren Einflüssen, wie z.B. gleicher Kost, derselben Temperatur und Luftfeuchtigkeit ausgesetzt, und zum anderen waren sie immer gemeinsam für den Untersucher zur gewünschten Zeit erreichbar. Ferner konnten im Bedarfsfall die Therapie-maßnahmen von einer Pflegeschwester (y) übernommen werden und solche Probanden, die noch selbst die notwendige Eigenbehandlung durchführten, überwacht werden.

(x) Dem zuständigen Arzt, Dr. Standl, danke ich herzlich für die Erlaubnis, Bewohner des Altenheims untersuchen und behandeln zu dürfen.

(y) Außerdem sei Schwester Salomea für ihre uneigennüt-zige Hilfe sehr gedankt.

3.2 Klinische und morphologische Parameter

3.2.1 Schuppung und Craquelé

Eine direkte Methode, den Hautzustand zu beurteilen, ist die visuelle Beobachtung. Diese Beurteilung ist jedoch subjektiv und hat nur semiquantitativen Charakter.

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Methode dazu benutzt, um den klinischen Exsikkationsgrad der Altershaut vor, während und nach der Behandlung festzuhalten. Der jeweilige Austrocknungszustand der Haut wurde an der damit verbundenen Schuppung und dem meist zusätzlich auftretenden Craquelé gemessen.

Die Schuppung und ebenso das Craquelé wurde nun je nach Ausprägung in 5 verschiedene Grade eingeteilt:

- 0 = keine Schuppung
- 1 = schwache Schuppung
- 2 = mittelmäßige Schuppung
- 3 = starke Schuppung
- 4 = sehr starke Schuppung

Das Craquelé wurde mit den gleichen 5 Charakterisierungsstufen beurteilt.

Da Schuppung und Craquelé ein Maß für die Austrocknung der Haut darstellen, wurden bei der Auswertung mitunter beide Schätzwerte addiert, so daß sich maximal ein Exsikkationsindex von 8 ergeben konnte.

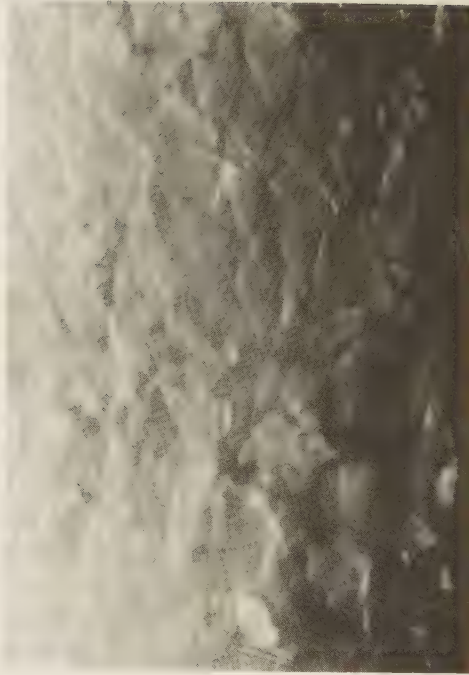


Abbildung 4

Starke Schuppung (Grad 3 - 4).

Relativ großflächig sich ablösende Schuppenlamellen.

Laterale Unterschenkelhaut eines 66-jährigen Patienten.



Abbildung 5

Schuppige Unterschenkelhaut mit feinen Rissen.

Besonders im linken oberen Bildteil sind Rhagaden und Fissuren erkennbar, die an die Kraquelierung von Vasen erinnern (mittelmäßig ausgeprägtes Craquelé: Grad 2).

Lateraler Unterschenkel eines 83-jährigen Patienten.

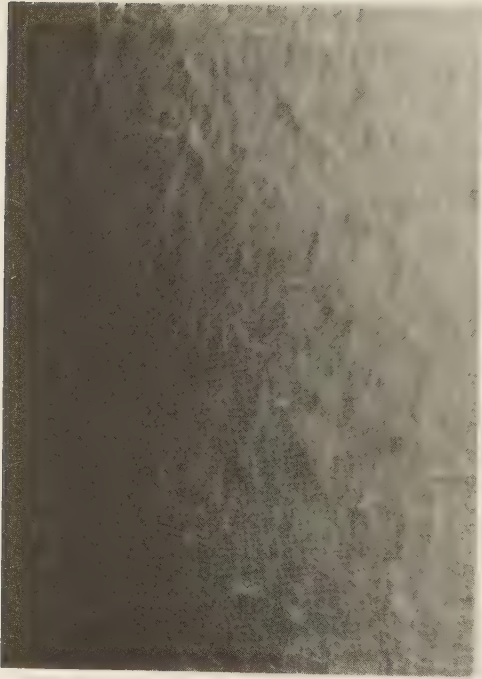


Abbildung 6

Rauhe und trockene Hautoberfläche,

Starke Schuppung (Grad 3) und stark ausgeprägtes Craquelé (Grad 3) ergeben somit den Exsikkationsgrad 6.

Laterale Unterschenkelhaut eines 74-jährigen Patienten.

3.2.2 Hornzellenfläche

Als morphologischer Parameter wurde die Korneozytenfläche herangezogen.

Unabhängig von einer eventuellen Flächenänderung der Hornzellen konnten die Ausgangswerte vor Beginn der Therapie dazu verwendet werden, um mit statistischen Methoden mögliche Zusammenhänge zwischen Zellfläche, Alter, Exsikkation und Körpergröße festzustellen.

Die ersten systematischen Flächenbestimmungen an Hornzellen wurden 1970 von Plewig und Marples [45] und Plewig [41,42,44] durchgeführt. Die genannten Autoren berechneten die Flächen zunächst aus größtem und kleinstem Zelldiameter angenähert als Ellipse. In neuerer Zeit setzte sich jedoch ein anderes Verfahren (Plewig [40]) durch, das auch in der vorliegenden Arbeit angewandt wurde.

Von den mikroskopischen Präparaten, deren Anfertigung im nächsten Abschnitt beschrieben wird, wurden die Zellen mit Hilfe eines Projektionsmikroskops auf einem Blatt abgebildet (Forschungsmikroskop Universal mit Projektionszusatz bestehend aus monokularem Schrägtubus und Projektionszeichenspiegel Carl Zeiss, Oberkochen. Ölimmersionslinse 100-fach). Der Vergrößerungsmaßstab wurde mit einem graduerten Objektträger geeicht (Mikrometer Leitz, Wetzlar 2 mm geteilt in 200 Teile). Er wurde so gewählt, daß sich eine 2000-fache Vergrößerung ergab.

Bei Verwendung des Projektionsokulars als Zusatzgerät zum Mikroskop mußte besonders auf Verzerrungsfreiheit geachtet werden. Durch geeignete Schrägstellung des Mikroskops [19] konnte diese fehlerhafte Abbildung korrigiert werden.

Der Umriß der Zellen wurde auf dem Papier nachgezeichnet und die Fläche dieses Umrißbildes mit einem Planimeter (A. Ott, Kempten) in Noniuseinheiten ausgemessen. Über den bekannten Vergrößerungsmaßstab und über die geeignet gewählte Fahrstabeinstellung konnte die Zellfläche in μ^2 errechnet werden. Auf diese Weise wurden von jedem Präparat 50 zufällig ausgewählte Zellen vermessen und daraus Mittelwert und Standardabweichung bestimmt. Bei dem verwendeten Planimeter, dessen Fahrstab mit einer Lupe bestückt ist, beträgt der Meßfehler nach eigenen Untersuchungen 1 - 2%. Plewig [40] fand einen Fehler von 1 - 3%.

Der Genauigkeit wegen muß hinzugefügt werden, daß bei der eben beschriebenen Flächenbestimmung nicht die wirkliche Zellfläche gemessen wird. Man vernachlässigt dabei nämlich die geringe Zelldicke von durchschnittlich 0.8 μ und geht so von einer zweidimensionalen Form aus. Außerdem unterstellt man eine glatte Oberfläche der Hornzellen, obwohl auf mikroskopischen und elektronenmikroskopischen Aufnahmen [62,34] ein höckeriges und faltiges Oberflächenrelief zu erkennen ist.

Wenn also in der vorliegenden Arbeit Ausdrücke wie Zelloberfläche und Zellgröße gebraucht werden, so ist damit nur eine Fläche definiert, die von der jeweiligen Hornzelle abgedeckt werden kann. Die Größe dieses Umrißbildes wird als Maß für die wirkliche Zelloberfläche und Zellgröße angesehen.

3.3 Anfertigung der zytologischen Präparate

3.3.1 Mögliche Methoden

Um die Morphologie und Größe von Hornzellen der obersten Schichten des menschlichen Stratum corneum beurteilen zu können, muß man einzelne Zellen oder Zellverbände in der Aufsicht betrachten. Das übliche Verfahren des histologischen Schnittes liefert wegen der stark abgeplatteten Form der Korneozyten nur wenig Informationen. Es kann lediglich die Dicke der Hornschicht, das Persistieren von Zellkernen im Stratum corneum und bei Anwendung geeigneter Techniken [8,9,10] die Architektur der Zellagen ("Stacking") beurteilt werden.

Goldschmidt und Kligman [18] führten 1967 die "adhesive slide technique" ein, eine Weiterentwicklung der 1939 von J. Wolf [62] angegebenen Adhäsionsmethode. Damit konnten die oberflächlichsten Hornzellschichten in ihrer natürlichen, topographischen Anordnung gewonnen und in der Aufsicht betrachtet werden.

Von Williamson und Kligman [60] wurde 1965 die "detergent scrub method" zur quantitativen Untersuchung der kutanen Mikroflora entwickelt. Diese Technik wurde von Mc Ginley, Marples und Plewig [17] modifiziert und zur qualitativen und quantitativen Hornzellanalyse benützt. Es können damit in einfacher Weise von jeder beliebigen Körperregion Korneozyten in Form einer Zellsuspension gewonnen werden. Ein großer Vorteil dieser auch in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methode ist es, daß die Hornzellen in ihrer Form und Größe nicht wesentlich beeinflusst werden.



Abbildung 7

Gewinnung der Hornzellsuspension mit Hilfe der Detergens Technik. Mit einem Teflonstab wird in dem Glaszylinder leicht gerieben und so oberflächliche Hornzellen abgewaschen.

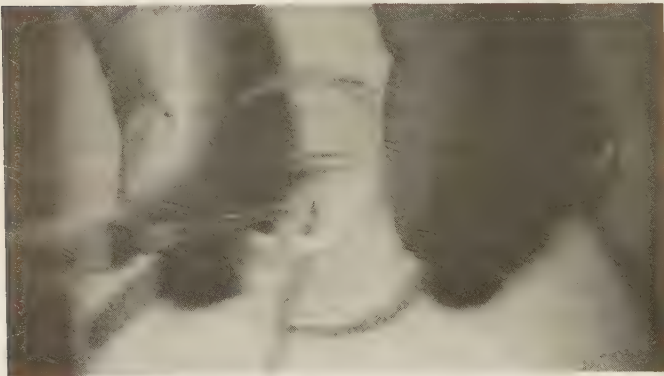


Abbildung 8

Mit einer Pasteur-Pipette wird die mit Hilfe der Detergens Technik erhaltene Hornzellsuspension aufgesogen und anschließend gefärbt.

3.3.2 Zellgewinnung

Es wurde ein starkwandiger Glaszylinder von 3.8 cm^2 Querschnittsinnenfläche mit zwei seitlichen Haltevorrichtungen auf die zu untersuchende Hautstelle am distalen lateralen Unterschenkel unter mäßigem Druck aufgesetzt. In den Glasring wurde 0.5 ml Triton - X - 100 (Serva, Heidelberg) pipettiert. Triton - X - 100 ist ein nicht ionisiertes, sehr starkes Detergens (Alkyl-Phenoxypolyoxyäthylen-Äther), das mit einem 0.01 molaren Phosphatpuffer nach Nairn auf einen pH von 7.9 gebracht wurde.

Mit dem stumpf abgeplatteten Ende eines Teflonstabes wurde nun 40 sec in dem Glaszylinder vorsichtig umgerührt und so oberflächliche Hornzellen "abgewaschen" (Abb. 7). Um hinsichtlich der Zellzahl vergleichbare Präparate zu gewinnen, wurde ungefähr 40 sec leicht gerieben, da nach Versuchen von Hölzle [19] bei dieser Zeit die abgewaschenen Zellen zahlenmäßig ein Plateau erreichen, und die Streubreite relativ gering ist. Die so entstandene Hornzellsuspension konnte mit einer Pasteur-Pipette aufgenommen werden (Abb.8).

3.3.3 Zellfärbung

Die Hornzellensuspension wurde dann auf folgende Weise gefärbt:

6 Tropfen dieser Flüssigkeit wurden mit 2 Tropfen Färbelösung gemischt, auf einen Objektträger gebracht und unter dem anschließend aufgebrachten Deckgläschen luftgetrocknet.

Als Färbelösung diente eine Mischung von Methylenblau und Rhodamin B im Verhältnis 3:1, die nach Hölzle [19]

bezüglich Farbintensität, Kontrast und Sauberkeit der Präparate sehr gute Ergebnisse liefert.

3.4 Behandlungsplanung und Durchführung

Es wurden 40 Insassen des oben genannten Altenheimes zufällig ausgewählt, die abgesehen von ihrer exsikkierten Haut keine sonstigen pathologischen Hautbefunde am Unterschenkel zeigten.

Am ersten Untersuchungstag wurden die klinischen Parameter erfaßt und bei jedem Patienten von linkem und rechtem Unterschenkel zytologische Präparate angefertigt, um die Ausgangswerte zu erhalten. Zugleich wurden vier Behandlungsgruppen zu je zehn Probanden aufgestellt, wobei die Zuordnung rein zufällig geschah.

Gruppe A

Bei der Gruppe A blieb das rechte Bein unbehandelt, während der linke laterale Unterschenkel mit Decoderm[®] Basiscreme morgens und abends therapiert wurde. Dieses Präparat ist eine arzneistofffreie Cremegrundlage mit folgender Zusammensetzung: ^(x)

(x) Für die Überlassung der Versuchsmuster und Aufschlüsselung der Cremegrundlage sei Herrn Dr. E. Koch (Merck AG, Darmstadt) herzlich gedankt.

Lipoidanteil: ca. 60 %

Polyäthylenglykol - Sorbitanfettsäureester

Zetylstearylalkohol

Glyzerinmonofettsäureester

Propylenglykol

Paraffinkohlenwasserstoffanteile

gesättigtes Neutralöl

feindisperse Kieselsäure

Sorbinsäure 0.2 %

Wasser: ca. 40 %

Aus firmentechnischen Gründen können keine genauen quantitativen Zahlen genannt werden.

Gruppe B

Das rechte Bein wurde bei diesen Patienten zweimal am Tag mit ND-45-A-Salbe behandelt, das linke entsprechend mit ND-45-B-Salbe. Beide Salben sind eine Modifizierung der handelsüblichen steroidfreien Thrombophob[®] Salbe. In folgender Tabelle sind sie gegenübergestellt. (x)

(x) Für die Überlassung der Versuchsmuster und Aufschlüsselung der Salbengrundlagen sei Herrn Dr. W.F. Blechschmidt (Nordmark-Werke GmbH Hamburg, Werk Uetersen) herzlich gedankt.

Tabelle 1

Zusammensetzung der PHLEBOPHOB-Salben ND-45-A und
ND-45-B

S u b s t a n z	ND-45-A	ND-45-B
	M e n g e	
Heparin, Natriumsalz (USP-E.)	20.000	20.000
Prednisolonazetat	0.1 g	0.1 g
Propylenglykolmonostearat	6.0 g	6.0 g
Äthoxylierter Fettalkohol	4.0 g	4.0 g
Äthoxylierter Fettsäureester	2.0 g	2.0 g
Verzweigtkettiger Fett- säureester	2.0 g	2.0 g
Zetylalkohol	5.0 g	5.0 g
Wollwachs	2.0 g	2.0 g
flüssiges Paraffin	3.0 g	3.0 g
1,2 - Propylenglykol	6.0 g	3.0 g
Natriummonohydrogenphosphat	-----	0.2 g
Parfümöl	0.1 g	0.1 g
Konservierungsmittel (nicht spezifiziert)	0.3 g	0.1 g
Demineralisiertes Wasser	ad 100.0 g	ad 100.0 g

Gruppe C

Bei diesen Probanden blieb das rechte Bein unbehandelt, während der linke Unterschenkel nur mit Plastik-Okklusivfolie (Oclufol[®]-Binde) 12 Stunden lang über Nacht umwickelt wurde. Da einige Probanden die Plastikfolie unvorhergesehen Tag und Nacht trugen, ohne sie zu wechseln, kam es zu Hautirritationen. Infolge dieser unsachgemäßen Anwendung reduzierte sich die Probandenzahl in dieser Gruppe schließ-

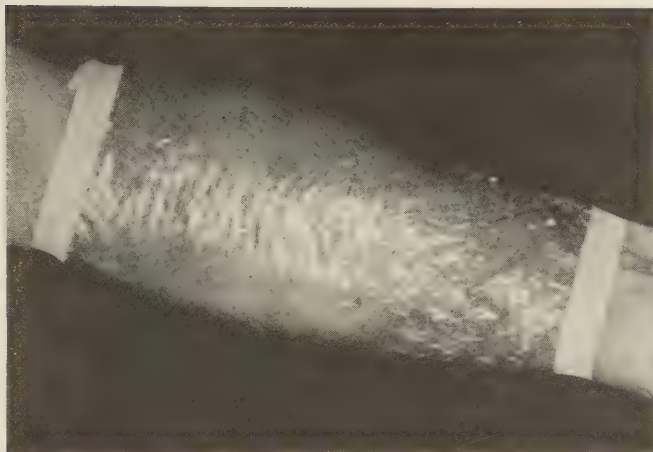


Abbildung 9

Mit Okklusivfolie (Occlufol[®]-Binde) umwickelter Unterschenkel. Der Okklusivverband wurde unten und oben mit tesa - Krepp 322 befestigt und luftdicht abgeschlossen.

lich auf fünf Personen.

In den Gruppen A und B fielen lediglich zwei Patienten aus.

Gruppe D

Bei diesen Probanden wurden rechte und linke Unterschenkel abwechselnd mit steroidhaltiger Decoderm[®]-Creme und steroidfreier Decoderm[®] Basiscreme behandelt. Erstere unterscheidet sich in ihrer Zusammensetzung von der bereits vorher beschriebenen Basiscreme nur durch den Kortikoidzusatz von 0.1 % Fluprednyliden-21-azetat.

Durch die "verdünnte" Applikation des Kortikoids wurde das Risiko von Nebenwirkungen wie Purpura und Hautatrophien herabgesetzt.

Ein Wirkungsvergleich von Decoderm[®] Basiscreme und Decoderm[®]-Creme konnte insofern durchgeführt werden, da die Probanden der Gruppe A nur mit Decoderm[®] Basiscreme therapiert wurden.

Weiterer Verlauf der Untersuchungen

Während der zwanzigtägigen Therapie wurden durchschnittlich alle fünf Tage von jedem Patienten zytologische Präparate angefertigt. Nach Beendigung der Behandlung fanden im Abstand von 5 und 22 Tagen Nachkontrollen statt.

Der klinische Therapieerfolg wurde unmittelbar nach Abschluß der Behandlung festgestellt, indem Schuppung und Craquelé von den behandelten und unbehandelten Beinen beurteilt wurden. Außerdem wurden an den Terminen der zytologischen Nachkontrollen untersucht, inwieweit die klinische Besserung der Exsikkation bei den einzelnen Behandlungsgruppen anhielt.

Während der 20-tägigen Behandlungszeit selbst war eine sichere Beurteilung des jeweiligen klinischen Hautzustandes nicht möglich, da die Therapiemaßnahmen das klinische Bild zum Teil verschleierten.

Um Vergleichswerte von jungen Männern zu bekommen, wurden zusätzlich noch drei männliche Probanden im Alter von 26, 30 und 32 Jahren auf ihre Hornzellgröße an beiden Unterschenkeln untersucht.

3.5 Statistische Auswertung

Etwa 500 zytologische Präparate wurden untersucht und davon ungefähr 25 000 Zellen bezüglich ihrer Fläche vermessen. Die Daten wurden statistisch mit Hilfe elektronischer Rechner ausgewertet.

Für die statistische (x) Beantwortung der Frage, ob sich die Hornzellgröße während und nach den verschiedenen Behandlungen signifikant veränderte, wurden alle Zelldaten jeweils eines Abnahmetages einer Behandlungsgruppe zusammengefaßt. So war es möglich, je nach Probandenzahl 500 - 1200 Zellwerte miteinander zu vergleichen. Da die Ausgangszellgrößen der einzelnen Probanden verständlicherweise unterschiedlich war, mußten alle Werte zuerst nivelliert werden. Das umfangreiche Zahlenmaterial wurde im Leibniz-Rechenzentrum München zuerst auf Lochkarten und dann weiter auf einen anderen Datenträger (Platte) übertragen, wo es der Auswertung jederzeit zugänglich war.

Die Therapiemethoden wurden bezüglich ihrer zellgrößenverändernden Wirkung statistisch verglichen. Als Kontrollgruppen standen die Zellen unbehandelter Unterschenkel zur Verfügung.

In eigens dafür aufgestellten Rechenprogrammen wurden die oben beschriebenen Signifikanzberechnungen auf der EDV-Anlage des Leibniz-Rechenzentrums durchgeführt. Dabei kamen der Student-t-Test und der U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney zur Anwendung.

(x) Für die freundliche Beratung und Unterstützung sei Herrn Diplom-Mathematiker H. Rotter gedankt.

Mit einem Anpassungstest wurde vorher noch die Normalverteilung und die gleiche Varianz des Stichprobenmaterials bestätigt und so die Voraussetzung für die Benutzung des Student-t-Tests geschaffen.

Zusätzlich wurden die Zellgrößen eines Patienten stellvertretend für die anderen auf Normalverteilung untersucht. Das betreffende Histogramm ist in Abb. 10 bereits jetzt aufgeführt und dem Abschnitt "Ergebnisse" vorweggenommen.

Mit dem verteilungsfreien U-Test wurden die Student-t-Test-Befunde kontrolliert, da nach Sachs [48] die Anwendung dieses Tests in etwa die gleiche Teststärke aufweist wie die Anwendung des t-Tests, wenn in Wirklichkeit Normalverteilung vorliegt.

Mit den Mittelwerten der einzelnen Patienten wurde außerdem eine Varianzanalyse durchgeführt. Somit konnten Aussagen darüber gemacht werden, ob die Therapiemethoden und ob die Behandlungszeit signifikanten Einfluß auf die Zellgröße hatten.

Im Institut für medizinische Informationsverarbeitung (ISB) in Großhadern wurden ferner die Ausgangswerte sämtlicher 44 Probanden daraufhin geprüft, ob statistische Zusammenhänge zwischen Zellgröße, Alter, Exsikkationsgrad und Körpergröße bestanden. Mit Hilfe

Abbildung 10

Prozentuale Verteilung der Hornzellflächen eines Probanden. Stichprobenmaterial etwa 300 Zellen. Histogramm von der EDV-Anlage im Leibniz-Rechenzentrum.

HISTOGRAMM



eines Tischcomputers (HP 9830) konnten die diesbezüglichen Korrelations- und Regressionskoeffizienten berechnet werden. Eine biostatistische Beratung durch das Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München war damit nicht verbunden.

Am selben Computer wurden auch die klinischen Behandlungserfolge auf ihre statistische Signifikanz getestet. Mit dem verteilungsfreien Rangtest von Mann und Whitney für unabhängige Stichproben beziehungsweise dem Rangtest von Wilcoxon für abhängige Stichproben [48] bestand die Möglichkeit, die Therapie-Ergebnisse der einzelnen Gruppen jeweils mit den Exsikkationswerten der unbehandelten Beine zu vergleichen, die als Kontrollgruppe dienten.

Zur Vereinfachung der Berechnungen und der graphischen Darstellung wurden die Veränderungen der Exsikkationswerte während der therapeutischen Maßnahmen prozentual umgerechnet und werden in der Arbeit als "Durchschnittliche prozentuale Besserung von Schuppung und Craquelé" aufgeführt. Mit diesen prozentualen Werten wurde die Besserung des klinischen Hautbefundes in den verschiedenen Behandlungsgruppen mit vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit (1% bzw. 5%) statistisch auf Signifikanz geprüft.

4. ERGEBNISSE

4.1 Korrelationen zwischen therapeutisch unbeeinflussten Variablen

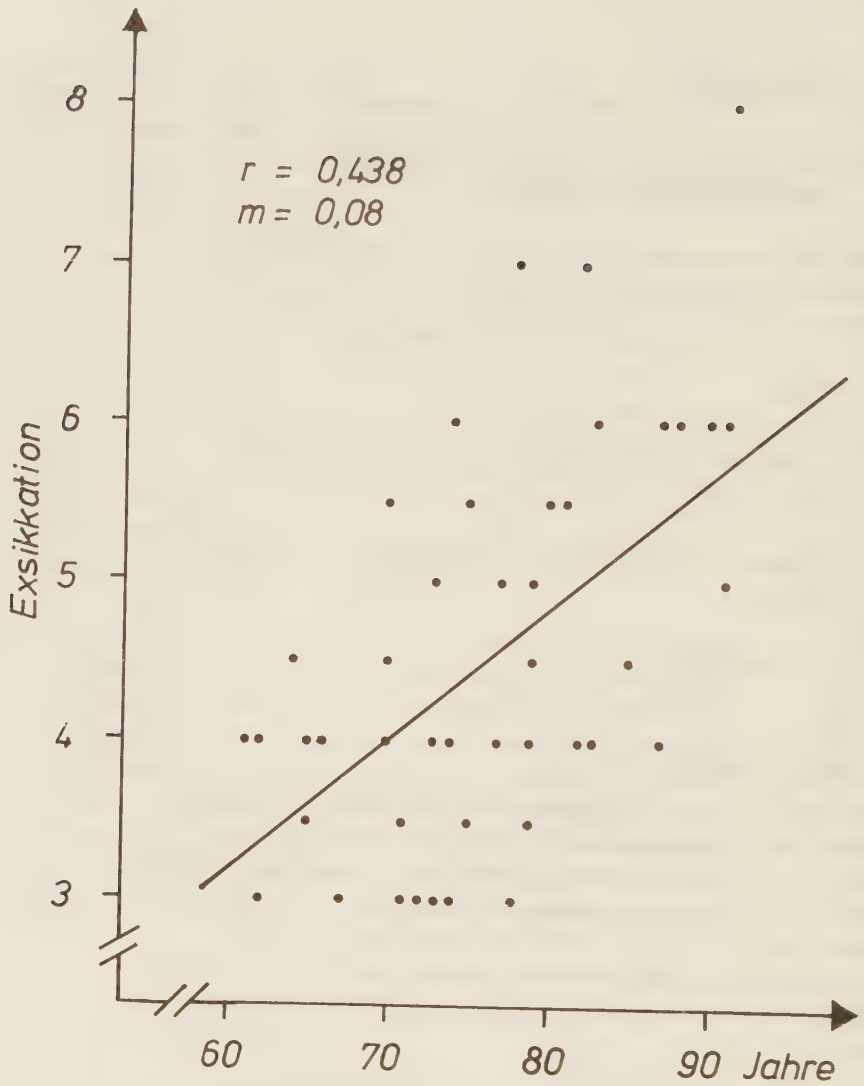
Von den 44 erfaßten Patienten standen folgende therapeutisch unbeeinflussten Daten zur Auswertung zur Verfügung:

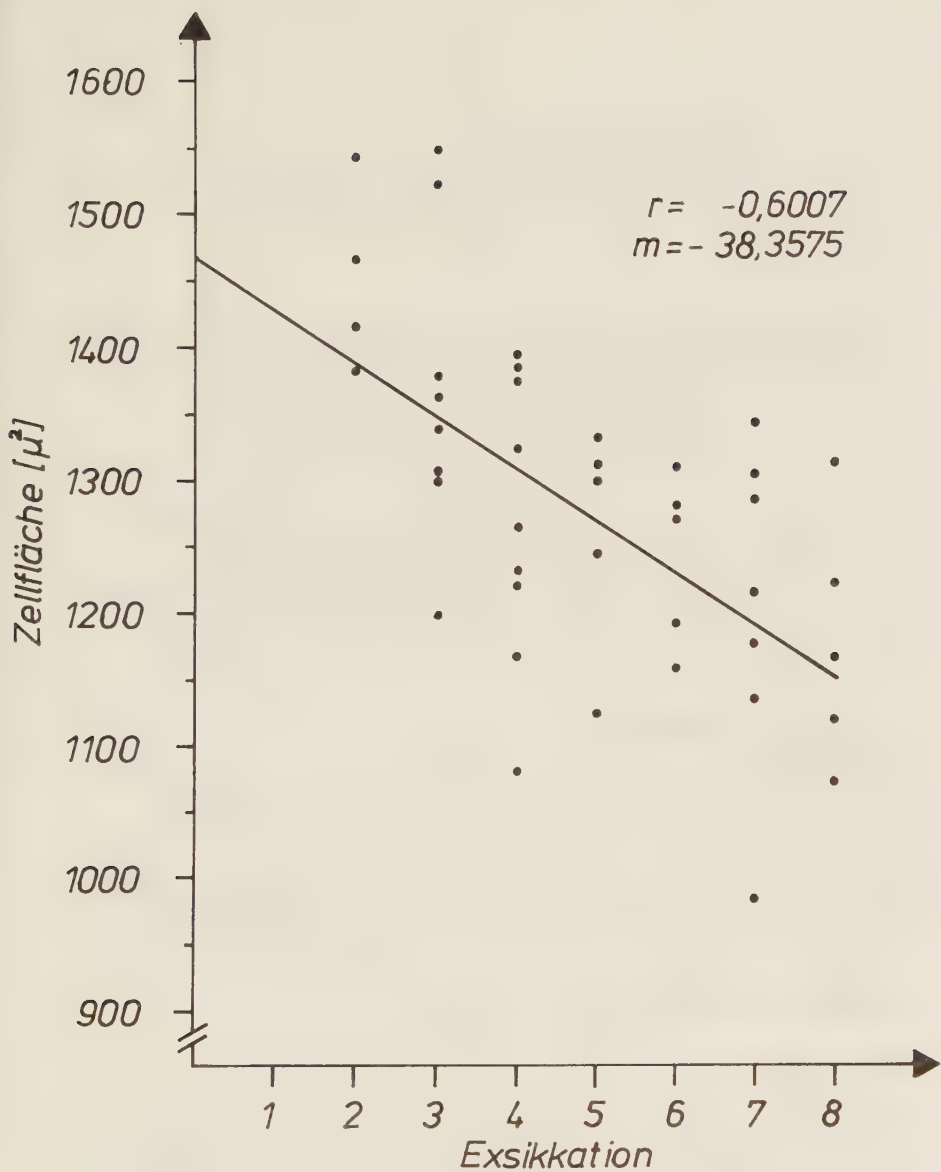
- 1) Alter
- 2) klinische Exsikkationswerte vor Beginn der Behandlung
- 3) Mittelwerte der Hornzellengrößen vor Therapiebeginn
- 4) Körpergröße

Alter - Exsikkationsgrad

Bei den 61 bis 91-jährigen Patienten ergab sich ein positiver Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und klinischem Exsikkationsgrad der Unterschenkelhaut (Abb. 11). Der Korrelationskoeffizient (r) beträgt 0.438 und ist signifikant von Null verschieden ($p < 0.01$). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß die Haut mit zunehmendem Alter schuppiger und rissiger wird.

In die Diagramme, die die Regressionsgeraden zeigen, ist jeweils der Korrelationskoeffizient (r) und die Steigung der Regressionsgeraden (m), auch slope (s) genannt, eingetragen.





Abbildungung 12

Zellfläche in Abhängigkeit vom Exsikkationsgrad bei
61 bis 91-jährigen Patienten (N = 44)

r = Korrelationskoeffizient

m = Steigung (slope) der Regressionsgeraden

Alter - Hornzellgröße

Innerhalb der Altersgrenzen von 61 bis 91 Jahre war keine Abhängigkeit von Alter und Hornzellgröße feststellbar ($r = 0.130$).

Dagegen zeigte sich in einem Nebenversuch an drei etwa 30-jährigen Probanden, daß die Hornzellgröße dieser jungen Männer um fast 10% kleiner war als die der alten. Erstere wiesen am Unterschenkel eine mittlere Zellfläche von $1175 \mu^2$, letztere eine von $1305 \mu^2$ auf.

Die durchschnittliche Standardabweichung der Hornzellenfläche unterschied sich bei beiden Altersstufen sogar um über 18%. Während sie bei einem jungen Mann durchschnittlich $159 \mu^2$ betrug, erreichte sie bei einem alten $188 \mu^2$.

Zellfläche - Exsikkation

Zwischen Zellfläche und Exsikkationsgrad errechnete sich ein negativer Korrelationskoeffizient ($r = -0.6007$), der signifikant von Null verschieden ist ($p < 0.01$).

Statistisch waren also die Hornzellen umso kleiner, je größer Schuppung und Craquelé an den Unterschenkeln waren.

Zellfläche - Körpergröße

Ein positiver Zusammenhang konnte zwischen Hornzellfläche und Körpergröße ermittelt werden ($r = 0.4101$). Auch bei dieser Korrelation konnte statistisch nachgewiesen werden, daß der Koeffizient ($r = 0.4101$) signifikant von Null verschieden ist ($P < 0.01$).

Es war also die Tendenz erkennbar, daß die größten Probanden vergleichsweise die größten Korneozyten hatten (Abb.13).

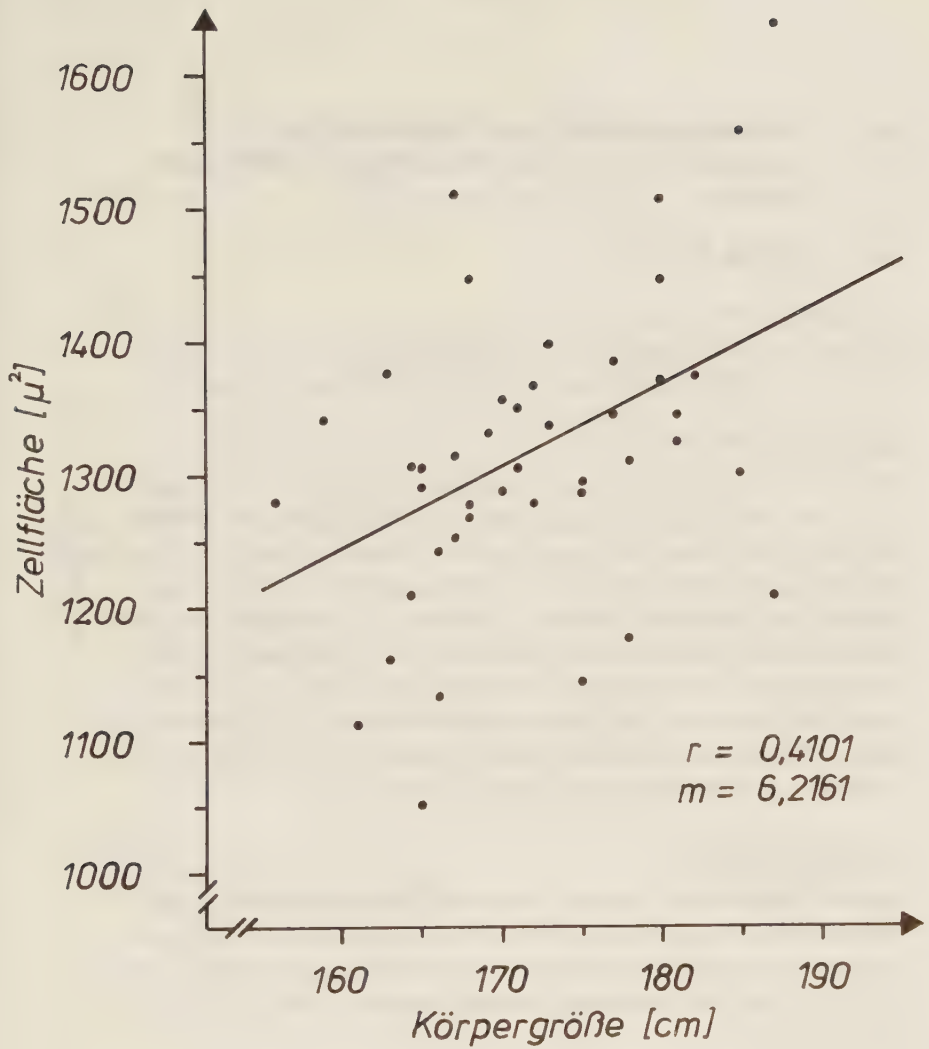


Abbildung 13

Hornzellfläche in Abhängigkeit von Körpergröße bei
61 bis 91-jährigen Patienten (N = 44)

r = Korrelationskoeffizient

m = Steigung (slope) der Regressionsgeraden

4.2 Klinische Besserung und Veränderung der Hornzellfläche infolge der einzelnen Behandlungs- methoden

4.2.1 Gruppe A

Anzahl der Patienten: 9

Therapie: rechte Beine (A_r) - unbehandelt

linke Beine (A_l) - Decoderm[®] Basiscreme

Klinische Besserung

Bei den mit Decoderm[®] Basiscreme behandelten Unterschenkeln war die klinische Besserung von Schuppung und Craquelé noch fünf Tage nach Absetzen der Therapie deutlich ($p < 0.05$). Bei der zweiten Nachkontrolle, 22 Tage nach Behandlungsschluß, war dagegen zwischen rechten und linken Beinen kein statistisch gesicherter Unterschied des klinischen Hautzustandes mehr zu ermitteln. Bemerkenswert ist, daß bei behandelten wie auch bei unbehandelten Beinen das Craquelé sich während des Beobachtungszeitraumes in größerem Ausmaß besserte als die Schuppung (Abb. 14).

Hornzellenfläche

Während der Behandlung mit Decoderm[®] Basiscreme war eine signifikante Vergrößerung der Hornzellfläche im Vergleich zu den unbehandelten Beinen zu verzeichnen, die auch noch 22 Tage nach Therapieende feststellbar war ($p < 0.01$).

Abbildung 14

Durchschnittliche prozentuale Besserung von Schuppung und Craquelé der Gruppe A unmittelbar nach Abschluß der Behandlung und bei zwei Nachkontrollen ($N = 9$)

A_r : rechte Unterschenkel - unbehandelt

A_l : linke Unterschenkel - Decoderm[®] Basiscreme

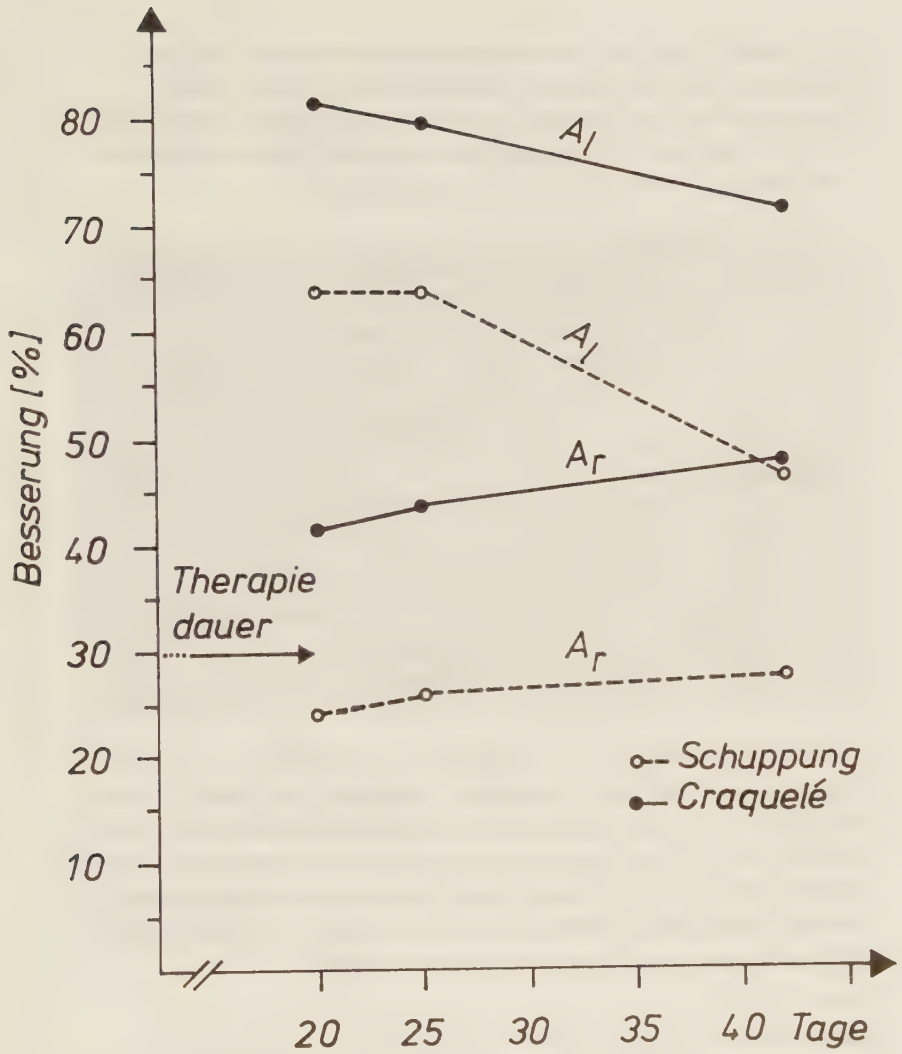


Abbildung 14

Die Tabelle mit den statistischen Ergebnissen und die Abbildung mit dem Verlauf der Hornzellfläche liefern einander ergänzend detaillierte Informationen über Größenunterschiede der Korneozyten zwischen den Behandlungsgruppen an bestimmten Untersuchungstagen.

Tabelle 2: Statistische Testergebnisse über Flächenunterschiede der Hornzellen in Gruppe A

A_r : rechte Beine - unbehandelt

A_l : linke Beine - Decoderm[®] Basiscreme

Flächenvergleich	Untersuchungstag			
	5	10	20	42
A_r / A_l	-	-	++	++

- kein statistisch gesicherter Flächenunterschied

+ signifikanter Flächenunterschied $p < 0.05$

++ signifikanter Flächenunterschied $p < 0.01$

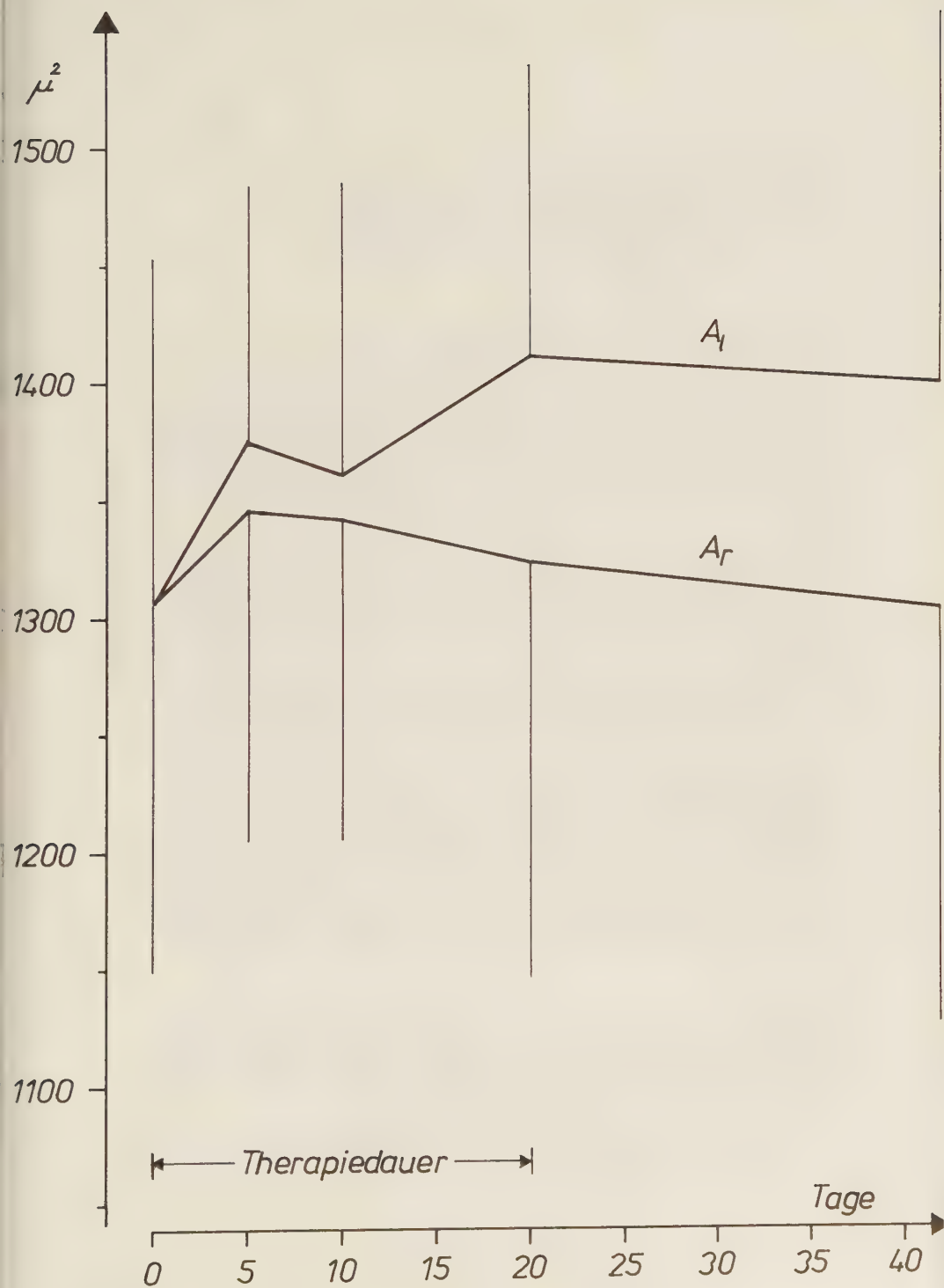
Die Kurvenpunkte in den Abbildungen berechneten sich aus den Mittelwerten der einzelnen Patienten. Um vergleichbare Größen zu haben, wurden all diese Mittelwerte auf die durchschnittliche Hornzellengröße aller 44 erfaßten Probanden von $1305 \mu^2$ nivelliert. Die Standardabweichung dieser Mittelwerte wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nur nach oben bzw. nach unten aufgetragen.

Abbildung 15

Verlauf der Hornzellenfläche bei mit Decoderm[®] Basiscreme behandelten und bei unbehandelten Beinen der Gruppe A (N = 9)

A_r : rechte Beine - unbehandelt

A_l : linke Beine - Decoderm[®] Basiscreme



4.2.2 Gruppe B

Anzahl der Patienten: 9

Therapie: rechte Beine (B_r) - ND-45-A-Salbe

linke Beine (B_l) - ND-45-B-Salbe

Klinische Besserung

Durch die Behandlung mit den Phlebophob-Salben ND-45-A und ND-45-B ergab sich eine signifikante Besserung von Schuppung und Craquelé im Vergleich zu unbehandelten Unterschenkeln ($p < 0.01$). Dieser Therapieerfolg ließ sich auch bei zwei Nachkontrollen mit Ausnahme der Schuppung bei den mit ND-45-A therapierten Beinen statistisch sichern.

Wie aus Abbildung 16 hervorgeht, zeigte die ND-45-B-Salbe eine bessere klinische Wirksamkeit. Auch 22 Tage nach Abschluß der Behandlung waren noch geringe Unterschiede erkennbar.

Wiederum war es auffallend, daß der Behandlungserfolg bei Schuppung jeweils geringer war als bei Craquelé.

Hornzellfläche

Fast während des gesamten Beobachtungszeitraumes war die Zellfläche bei den mit ND-45-A-Salbe behandelten Beinen signifikant größer als bei den mit ND-45-B-Salbe behandelten. Nur bei der Nachkontrolle, 22 Tage nach Therapieschluß, war kein statistisch gesicherter Flächenunterschied mehr feststellbar.

Abbildung 16

Durchschnittliche prozentuale Besserung von Schuppung und Craquelé der Gruppe B unmittelbar nach Abschluß der Behandlung und bei zwei Nachkontrollen ($N = 9$)

B_r : rechte Unterschenkel - ND-45-A-Salbe

B_l : linke Unterschenkel - ND-45-B-Salbe

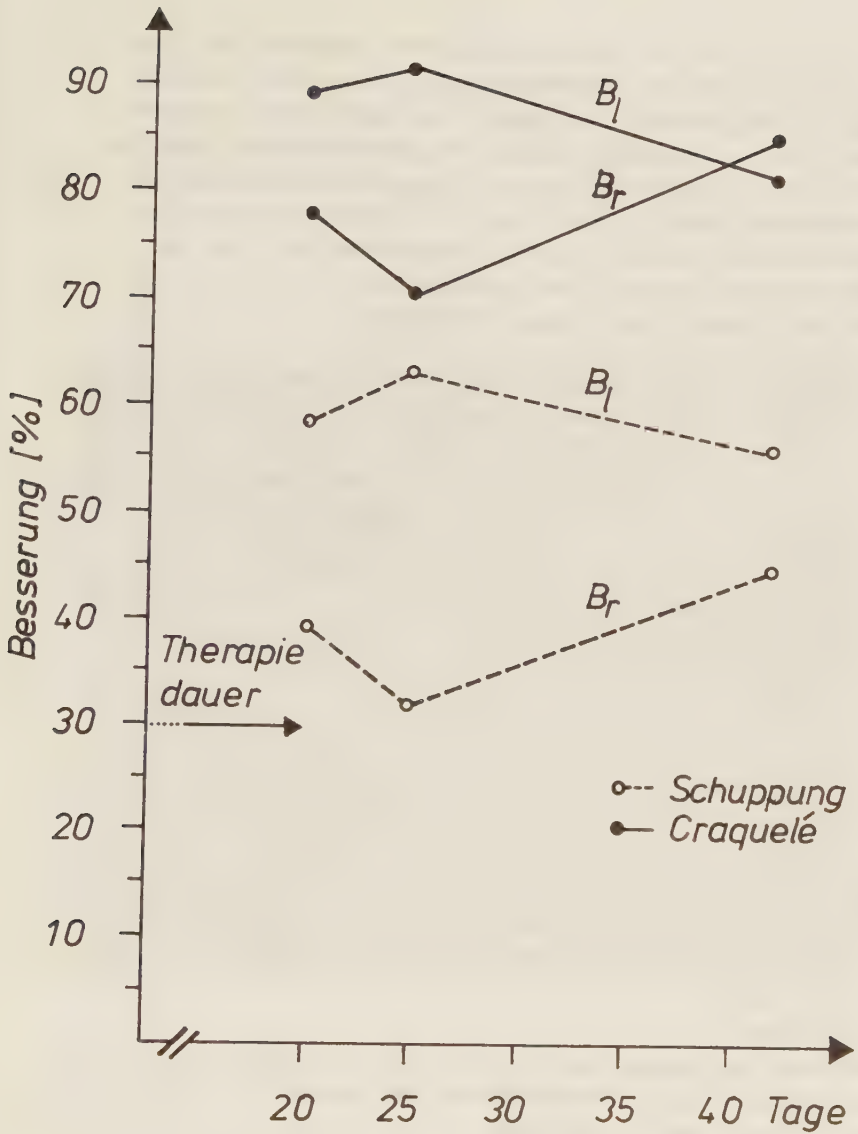


Abbildung 16

Die Zellgrößen der unbehandelten Unterschenkel der Gruppe A (A_r) dienten als Kontrollwerte. Sie wurden zum zusätzlichen Vergleich in Tabelle und Abbildung herangezogen. Der Vergleich mit diesen "Nullwerten" ergab, daß die Therapie mit ND-45-A die Zellen signifikant vergrößerte, während bei ND-45-B-Salbe am fünften Behandlungstag eine signifikante Verkleinerung zu verzeichnen war. Bei der Nachkontrolle wiesen linke und rechte Unterschenkel der Gruppe B signifikant größere Zellen auf.

Tabelle 3: Statistische Testergebnisse über Flächenunterschiede der Hornzellen in Gruppe B.

B_r : rechte Beine - ND-45-A-Salbe

B_l : linke Beine - ND-45-B-Salbe

A_r : Kontrollwerte von unbehandelten Beinen

Flächenvergleich	Untersuchungstag			
	5	10	20	42
B_r / B_l	++	++	++	-
B_r / A_r	+	++	++	++
B_l / A_r	++	-	-	++

- kein statistisch gesicherter Flächenunterschied

+ signifikanter Flächenunterschied $p < 0.05$

++ signifikanter Flächenunterschied $p < 0.01$

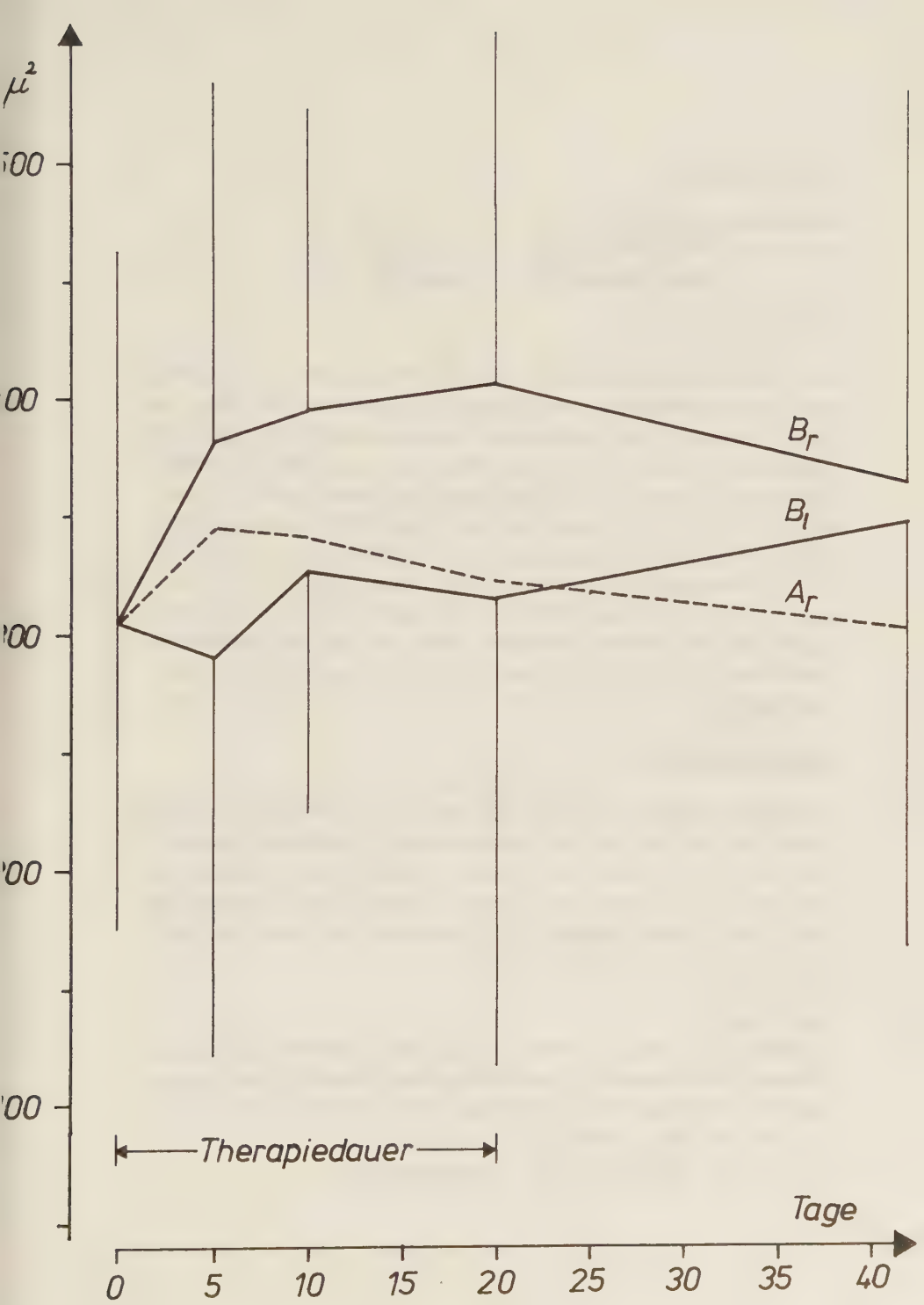
----- Abbildung 17

Verlauf der Hornzellenfläche bei den mit ND-45-A und ND-45-B-Salbe behandelten Beinen der Gruppe B (N = 9).

B_r : rechte Beine - ND-45-A

B_l : linke Beine - ND-45-B

A_r : Kontrollwerte von unbehandelten Beinen (strichliert)



4.2.3 Gruppe C

Anzahl der Patienten: 5

Therapie: rechte Beine (C_r) - unbehandelt

linke Beine (C_l) - Oclufol[®] - Binde

Klinische Besserung

Bei der alleinigen Therapie mit dem Plastik-Okklusivverband war schon während der ersten Behandlungstage eine sehr rasche Besserung der Exsikkation festzustellen. Der klinische Therapieerfolg war auch noch fünf Tage nach Absetzen der Behandlung signifikant im Vergleich zu unbehandelten Beinen ($p < 0.05$). Auffallend war es, daß im Gegensatz zu den Behandlungsgruppen A und B sich Schuppung und Craquelé etwa in gleich hohem Maße besserten. Aber 22 Tage nach Abschluß der Therapie bot sich ein gänzlich anderes Hautbild. Craquelé und besonders Schuppung waren nun an den vorher behandelten Unterschenkeln deutlicher ausgeprägt als an den unbehandelten.

Hornzellenfläche

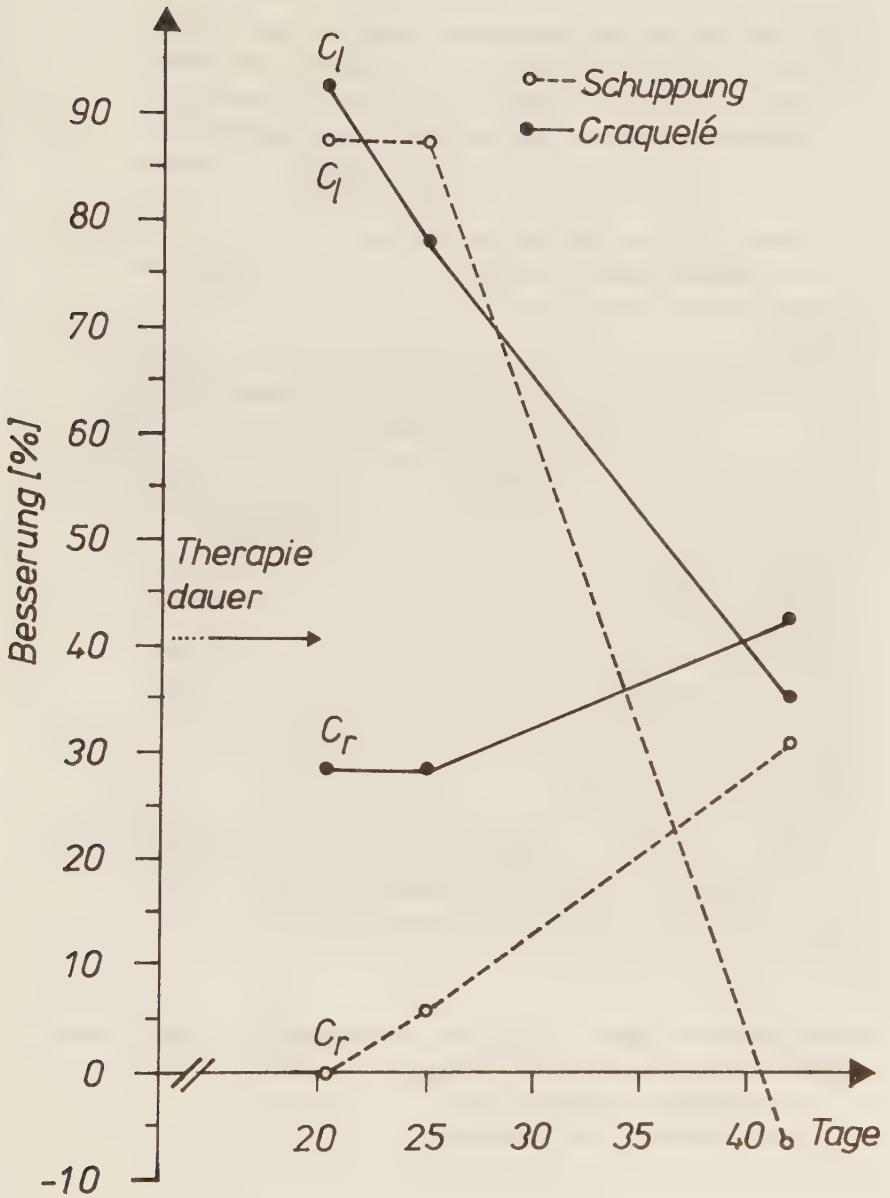
Erst bei Abschluß der Therapie mit Okklusivfolie am 20. Tag waren die Hornzellen der linken Beine signifikant größer als die der unbehandelten rechten Beine. Dieser Größenunterschied war auch fünf Tage danach feststellbar, während 22 Tage nach Behandlungsende die unbehandelten Beine die signifikant größeren Zellen hatten.

Abbildung 18

Durchschnittliche prozentuale Besserung von Schuppung und Craquelé der Gruppe C unmittelbar nach Abschluß der Behandlung und bei zwei Nachkontrollen ($N = 5$).

C_r : rechte Unterschenkel - unbehandelt

C_l : linke Unterschenkel - Okklusivfolie



Auffällig war, daß bei diesen Probanden die Hornzellfläche ohne Behandlung fast ebenso anwuchs, wie bei der Anwendung von Okklusivfolie. Hinzu kam noch, daß diese unbehandelten Beine der Gruppe C (C_r) im Vergleich zu den unbehandelten Beinen der Gruppe A (A_r) vom Untersuchungstag 10 an signifikant größere Flächenwerte hatten.

Ein Großteil der Zellen von den Beinen, die mit Okklusivfolie therapiert wurden, waren nicht auswertbar, da sie teilweise fragmentiert waren und nur Zelltrümmer darstellten.

Tabelle 4: Statistische Testergebnisse über Flächenunterschiede der Hornzellen in Gruppe C

C_r : rechte Beine - unbehandelt

C_l : linke Beine - Okklusivfolie

A_r : Kontrollwerte von unbehandelten Beinen

Flächenvergleich	Untersuchungstag					
	5	10	15	20	25	42
C_r / C_l	-	-	-	++	+	++
C_r / A_r	-	++		++		++
C_l / A_r	-	++		++		-

- kein statistisch gesicherter Flächenunterschied

+ signifikanter Flächenunterschied $p < 0.05$

++ signifikanter Flächenunterschied $p < 0.01$

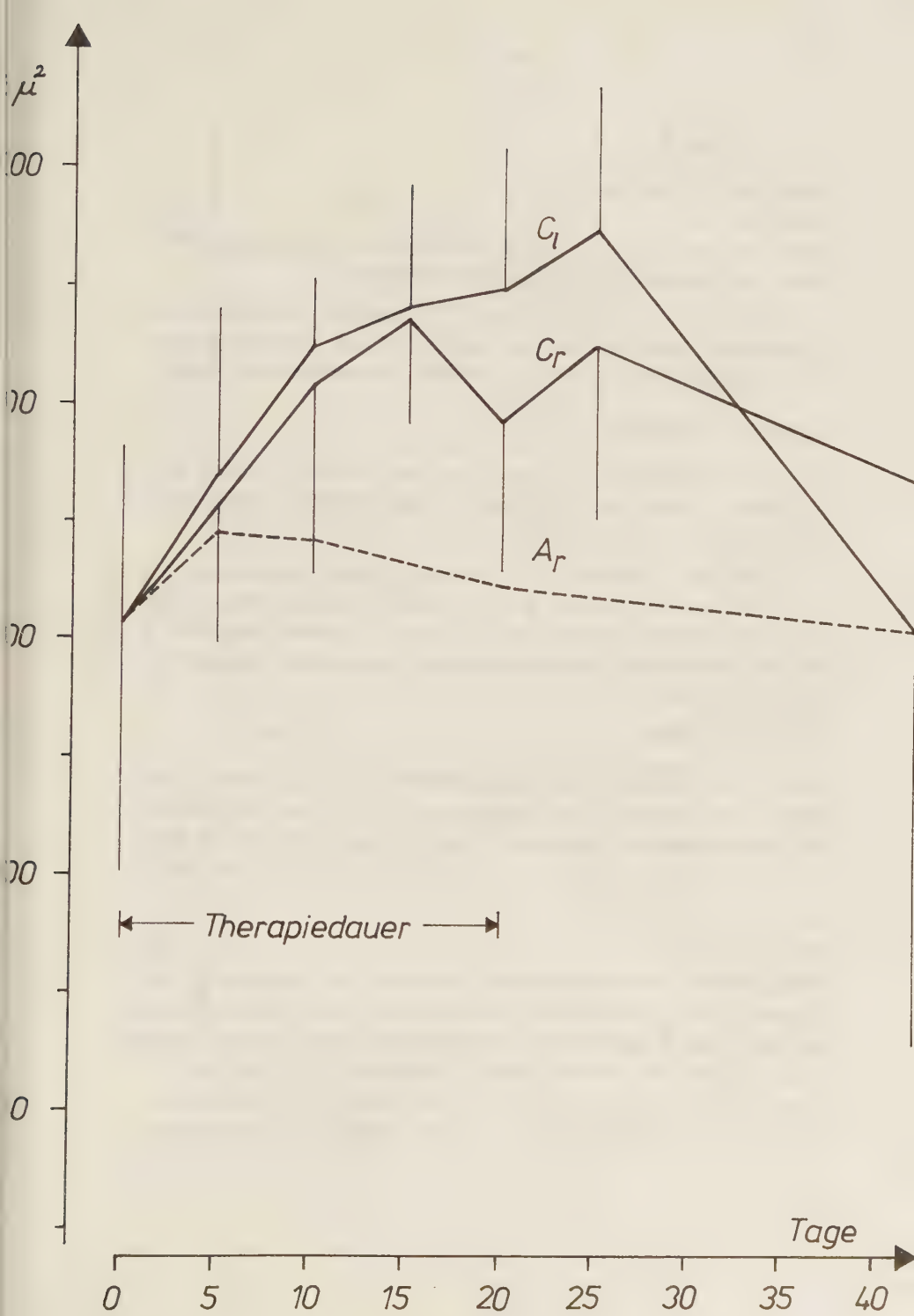
Abbildung 19

Hornzellenfläche unter Okklusivfolienbehandlung und bei unbehandelten Unterschenkeln der Gruppe C (N = 5)

C_r : rechte Beine - unbehandelt

C_l : linke Beine - Okklusivfolie

A_r : Kontrollwerte von unbehandelten Beinen (strichliert)



4.2.4 Gruppe D

Anzahl der Patienten: 8

Therapie:

Linke und rechte Beine wurden abwechselnd mit Decoderm[®]-Creme und Decoderm[®] Basiscreme behandelt.

Da alle 16 Unterschenkel dieser 8 Patienten in gleicher Weise behandelt wurden, konnten klinische und morphologische Werte von linken und rechten Beinen zusammengefaßt werden.

Klinische Besserung

Bei den Patienten der Gruppe D besserten sich ähnlich wie in Gruppe C unter dem Einfluß der Okklusivfolie Schuppung und Craquelé in gleich hohem Maße.

Im Vergleich zu den nur mit Decoderm[®] Basiscreme behandelten Beinen der Gruppe A (A_1) zeigten die zusätzlich mit Decoderm[®] Creme behandelten Beine der Gruppe D wesentlich weniger Schuppung. Dieser klinische Unterschied bestand aber nicht mehr 22 Tage nach Therapieende.

Hornzellenfläche

Schon fünf Tage nach Behandlungsbeginn war die Hornzellenfläche in Gruppe D signifikant kleiner als bei der alleinigen Behandlung mit Decoderm[®] Basiscreme (A_1) und als bei den unbehandelten Beinen der Gruppe A (A_r). Erst bei der

Abbildung 20

Durchschnittliche prozentuale Besserung von Schuppung und Craquelé bei abwechselnder Applikation von Decoderm[®]-Creme und Decoderm[®] Basiscreme in Gruppe D (Anzahl der Beine:16)

D_{r+1} : linke und rechte Beine - Decoderm[®] - Creme und
Decoderm[®] Basiscreme

A_1 : Vergleichsgruppe - nur Decoderm[®] Basiscreme

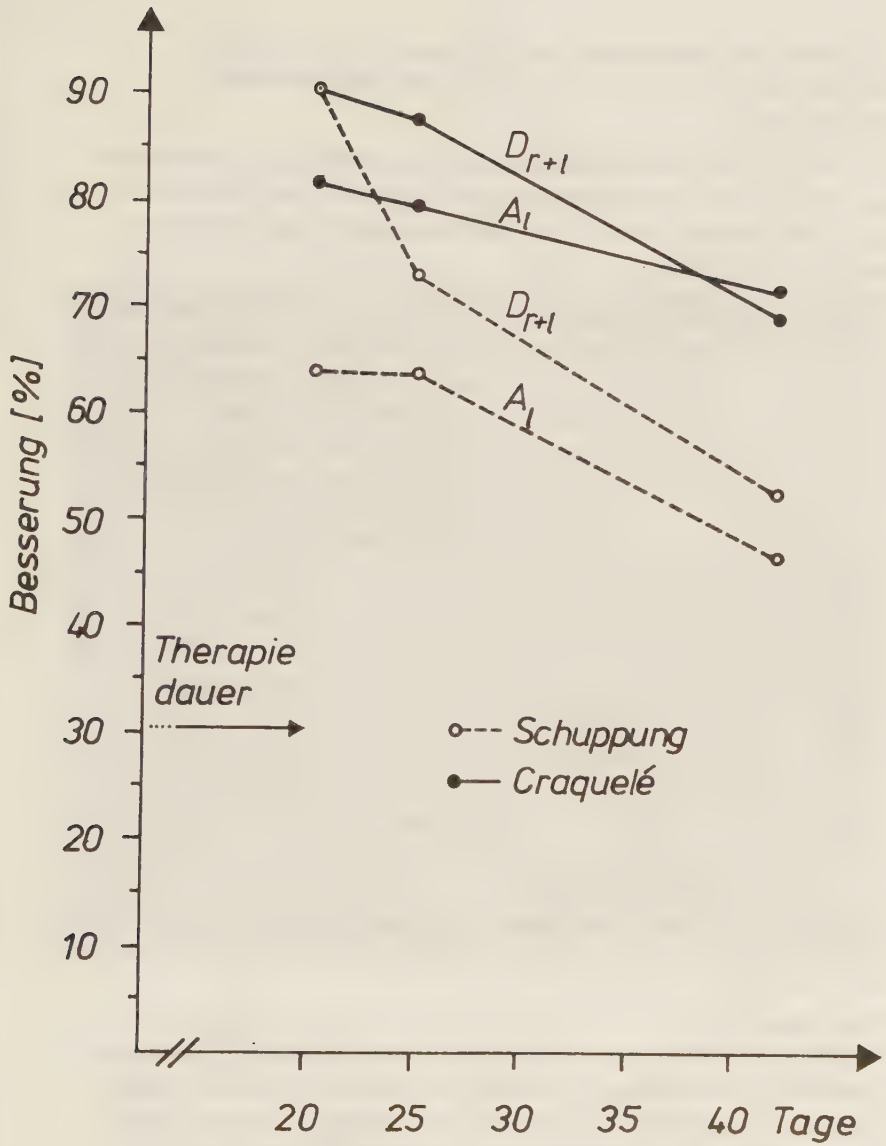


Abbildung 20

Nachkontrolle erreichten die Korneozyten der Gruppe D wieder eine Flächengröße, die der von unbehandelten Beinen gleichkam.

Bei den nur mit Cremegrundlage behandelten Beinen der Gruppe A (A_1) war jedoch noch bei der genannten Nachkontrolle eine statistisch gesicherte Flächenvergrößerung der Hornzellen feststellbar.

Tabelle 5: Statistische Testergebnisse über Flächenunterschiede der Hornzellen zwischen Gruppe D und A

D_{1+r} : linke und rechte Beine - Decoderm[®] - Creme und Decoderm[®] Basiscreme

A_1 : linke Beine - nur Decoderm[®] Basiscreme

A_r : Kontrollwerte von unbehandelten Beinen

Flächenvergleich	Untersuchungstag			
	5	10	20	42
D_{r+1} / A_1	++	++	++	++
D_{r+1} / A_r	++	++	++	-
A_r / A_1	-	-	++	++

- kein statistisch gesicherter Flächenunterschied

+ signifikanter Flächenunterschied $p < 0.05$

++ signifikanter Flächenunterschied $p < 0.01$

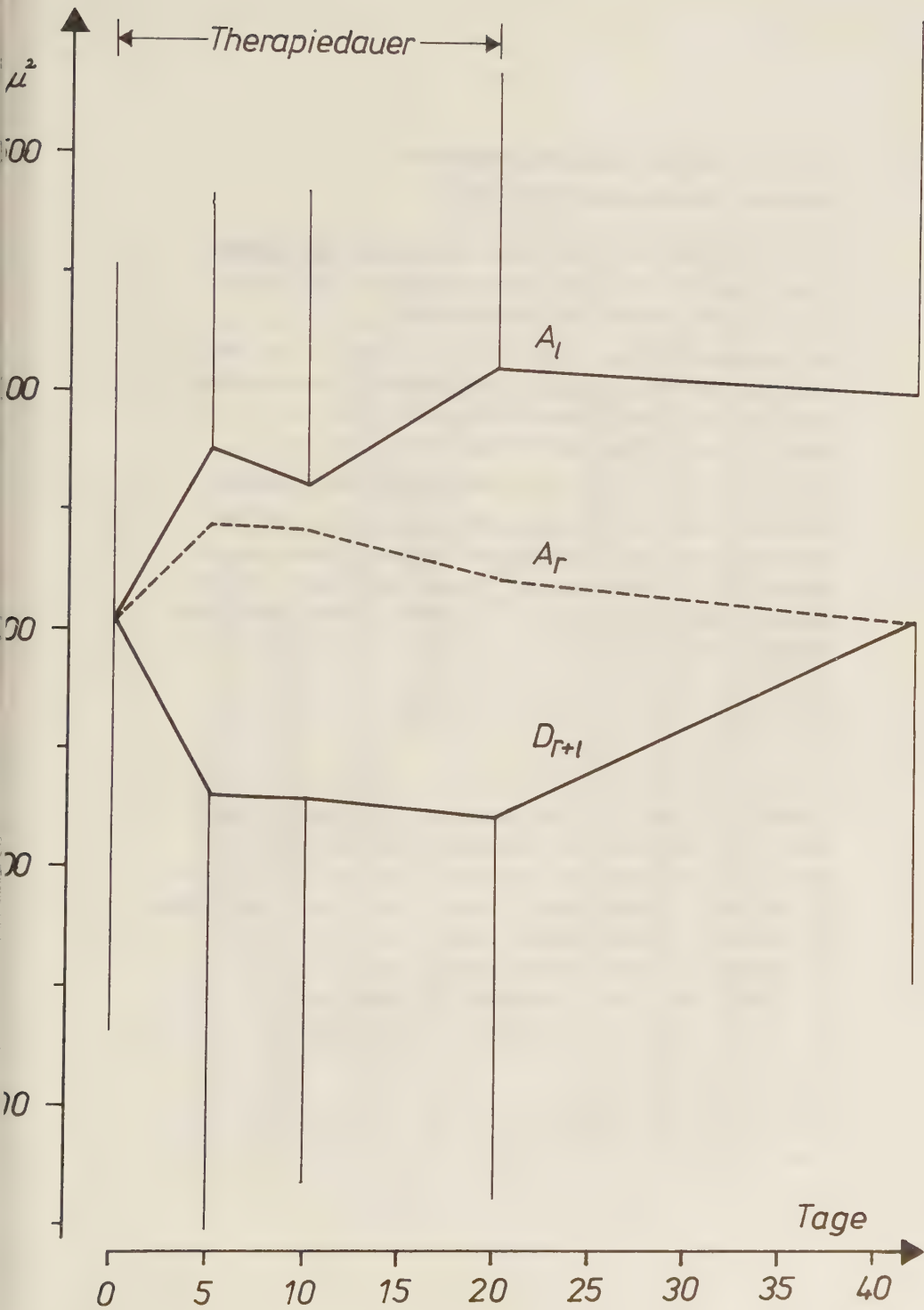
Abbildung 21

Hornzellenfläche unter Applikation von Decoderm[®]-Creme und Decoderm[®] Basiscreme in Gruppe D und bei alleiniger Applikation von Decoderm[®] Basiscreme in Gruppe A ($N_D=8$; $N_A=9$).

D_{1+r} : rechte und linke Beine - Decoderm[®]-Creme und Decoderm[®] Basiscreme

A_1 : linke Beine - nur Decoderm[®] Basiscreme

A_r : Kontrollwerte von unbehandelten Beinen



5.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Klinische Therapieergebnisse

Vergleicht man nach 20-tägiger Behandlung die Therapieerfolge der einzelnen Behandlungsmethoden, ergeben sich zum Teil erhebliche Unterschiede.

So besserte sich die Schuppung bei Anwendung von Okklusivfolie und bei kombinierter Applikation von Decoderm[®]-Creme und Decoderm[®] Basiscreme wesentlich mehr als bei Applikation der übrigen Therapeutika.

Weniger sichtbar waren die Unterschiede beim Craquelé.

Betrachtet man die Therapieerfolge bei Schuppung und Craquelé gemeinsam, so erwiesen sich bei Therapieende Okklusivfolie und Decoderm[®]-Creme kombiniert mit Decoderm[®] Basiscreme als die wirksamsten Maßnahmen gegen trockene Haut.

Abbildung 22

Prozentuale Besserung von Schuppung und Craquelé nach 20-tägiger Anwendung der verschiedenen Therapeutika.

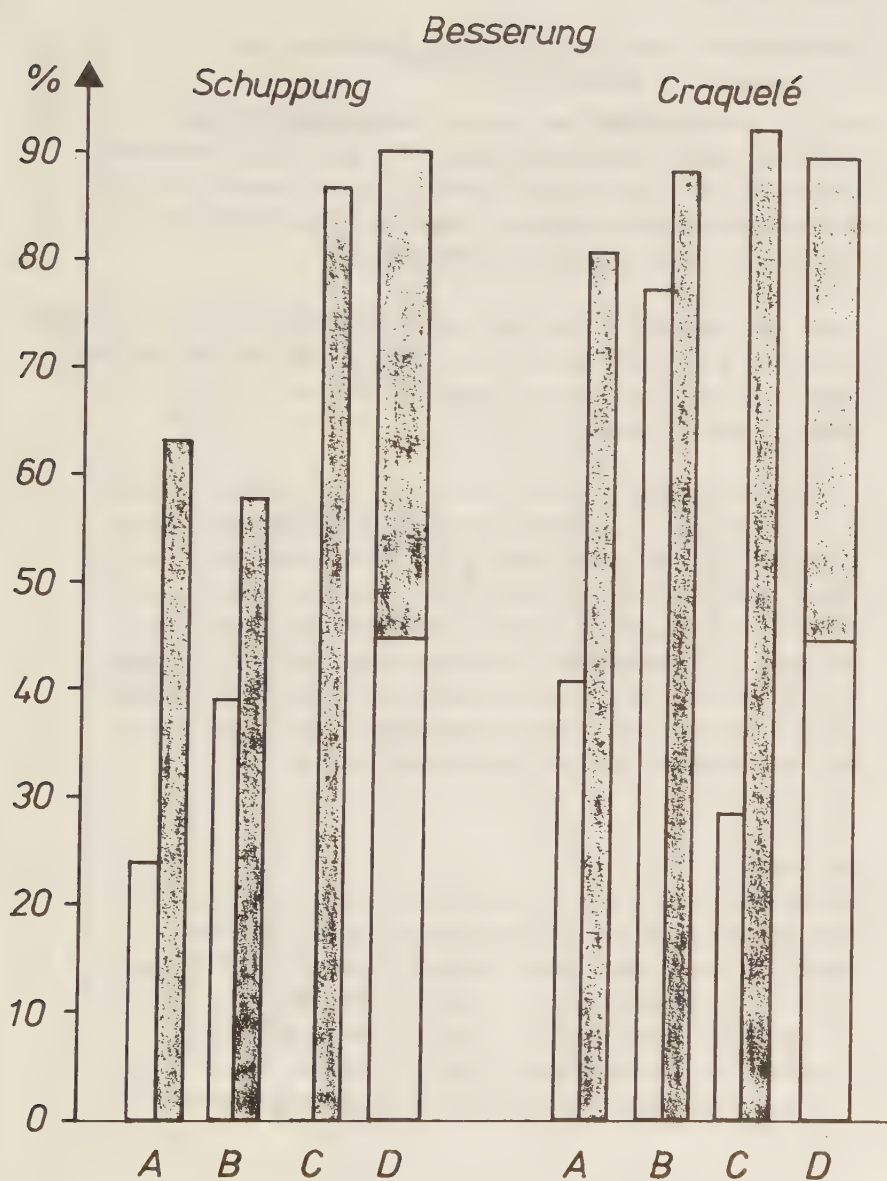
Helle Säulen: rechte Beine; dunkle Säulen: linke Beine

A : rechts - unbehandelt; links - Decoderm[®] Basiscreme

B : rechts - ND-45-A-Salbe; links - ND-45-B-Salbe

C : rechts - unbehandelt; links - Okklusivfolie

D : rechts und links - Decoderm[®] - Creme und
Decoderm[®] Basiscreme



Nachkontrolle

Zweihundzwanzig Tage nach Abschluß der Behandlung ergab sich dagegen ein anderes Bild.

Die mit ND-45-B-Salbe und die mit Decoderm[®] - Creme behandelten Beine zeigten nun die etwas geringere Schuppung, während die mit Okklusivfolie therapierten Beine eine deutlich vermehrte Schuppung sogar im Vergleich zu den unbehandelten Unterschenkeln aufwiesen.

Gegen das Craquelé waren die beiden Phlebophobsalben ND-45-A und ND-45-B am wirksamsten. Auch hier waren bei den mit Okklusivfolie behandelten Patienten die schlechtesten Ergebnisse zu verzeichnen.

Berücksichtigt man wiederum Schuppung und Craquelé gemeinsam, so zeigten die mit den Phlebophobsalben behandelten Unterschenkel insgesamt die besten Ergebnisse. Auch bei der Applikation von Decoderm[®] Basiscreme und Decoderm[®] - Creme war im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollbeinen noch eine anhaltende klinische Besserung der Exsikkation zu verzeichnen. Dagegen war die Trockenheit der Haut bei den mit Okklusivfolie therapierten Beinen nun erheblich ausgeprägter als bei denen ohne Behandlung.

Abbildung 23

Prozentuale Besserung von Schuppung und Craquelé 22 Tage nach Abschluß der verschiedenen Behandlungsmethoden.

Helle Säulen: rechte Beine; dunkle Säulen: linke Beine

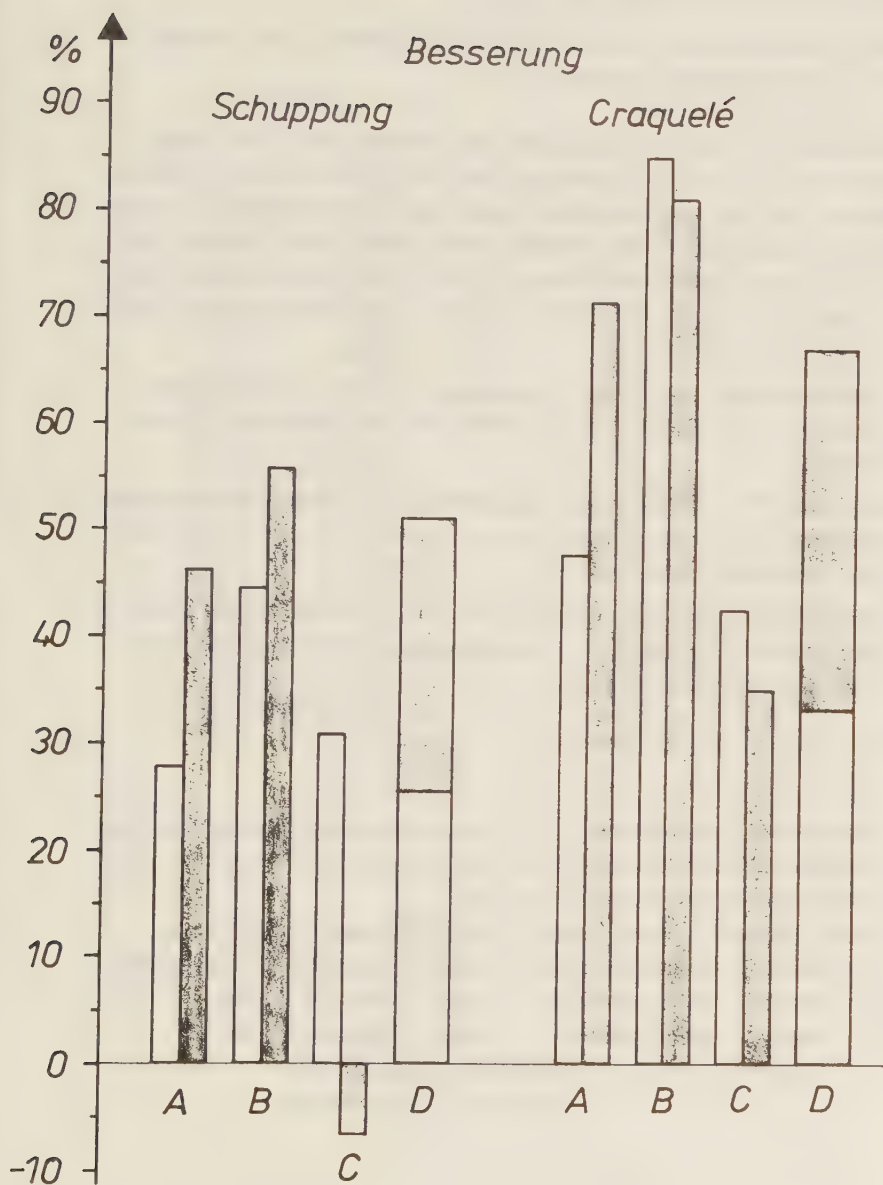
A : rechts - unbehandelt; links - Decoderm[®] Basiscreme

B : rechts - ND-45-A-Salbe; links - ND-45-B-Salbe

C : rechts - unbehandelt; links - Okklusivfolie

D : rechts und links - Decoderm[®] - Creme und Decoderm[®]

Basiscreme



Veränderung der Hornzellenfläche

Bei Therapieende war die Hornzellenfläche in den einzelnen Gruppen recht unterschiedlich.

Kleiner als bei den unbehandelten Beinen (A_r) der Gruppe A waren nur die Hornzellen bei Applikation von ND-45-B-Salbe und bei kombinierter Anwendung von Decoderm[®] - Creme und Decoderm[®] Basiscreme. Nach 20-tägiger Therapie mit den zuletzt genannten Cremes betrug die Verkleinerung der Hornzellfläche im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung etwa 6.5 %.

Die alleinige Anwendung von Decoderm[®] Basiscreme hatte dagegen eine über 8%ige Vergrößerung der Korneozyten zur Folge.

Mit fast 11 % Steigerung reagierten die Hornzellen auf die Behandlung mit Okklusivfolie, was gleichzeitig die größte Flächenzunahme bedeutete.

Überraschend war der Befund, daß die unbehandelten Beine der Gruppe C um über 5 % größere Zellen aufwiesen als die unbehandelten der Gruppe A.

Abbildung 24

Prozentuale Veränderung der Hornzellenfläche innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen bei Therapieende und 22 Tage später bei einer Nachkontrolle.

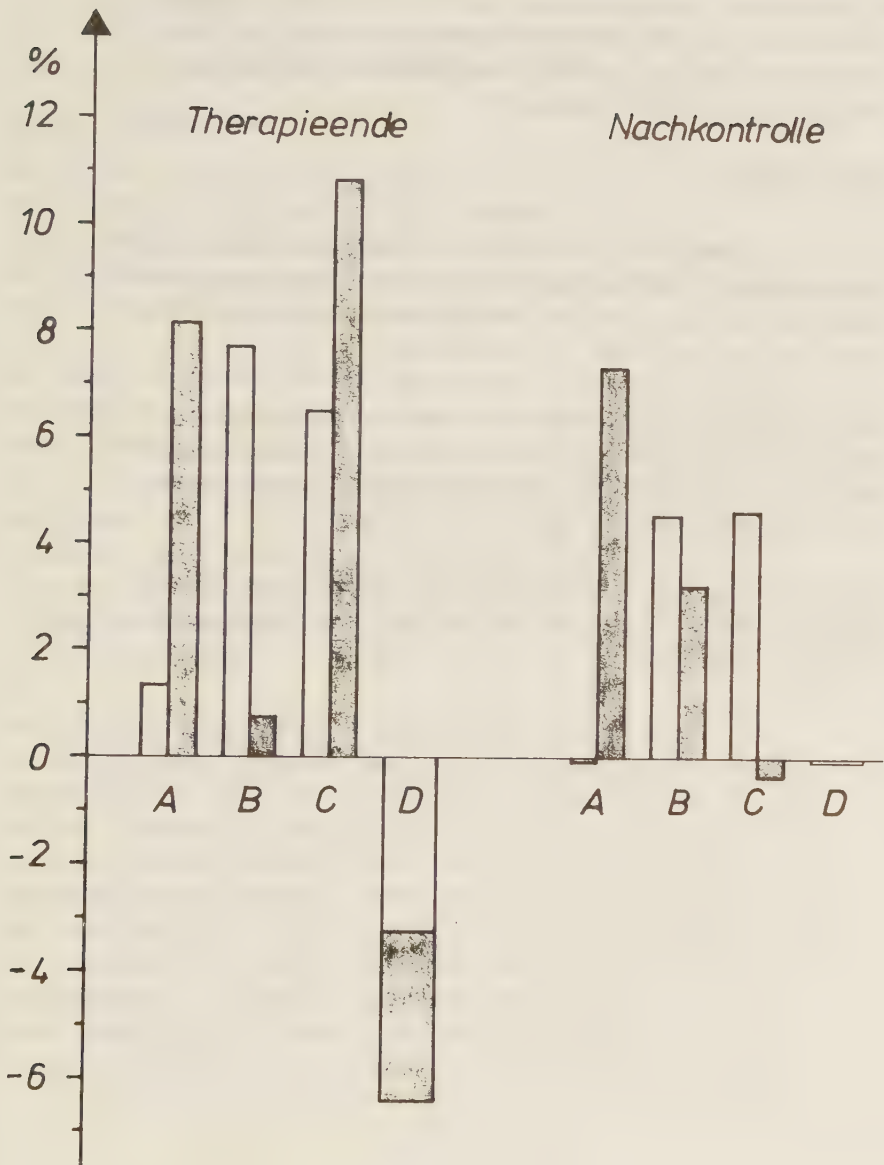
Helle Säulen: rechte Beine; dunkle Säulen: linke Beine

A : rechts - unbehandelt; links - Decoderm[®] Basiscreme

B : rechts - ND-45-A-Salbe; links - ND-45-B-Salbe

C : rechts - unbehandelt; links - Okklusivfolie

D : rechts und links - Decoderm[®] Creme und
Decoderm[®] Basiscreme



Mit Hilfe der Varianzanalyse wurde statistisch nachgewiesen, daß die Behandlungsmethoden ($p < 0.01$) und auch die Therapiedauer ($p < 0.05$) signifikanten Einfluß auf die Korneozytenfläche hatten.

Nachkontrolle

Etwa drei Wochen nach Beendigung der Therapie waren die Hornzellen bei den vormals mit Decoderm[®] Basiscreme behandelten und auch bei den mit den Phlebophobsalben therapierten Beinen größer als zu Beginn.

Überraschenderweise hatten auch jetzt noch die unbehandelten Beine der Gruppe C im Vergleich zu denen der Gruppe A (A_I), die ebenfalls nicht therapiert worden waren, die größeren Zellen.

Die Korneozyten aller übrigen Behandlungsgruppen hatten zu diesem Zeitpunkt wieder die anfängliche Flächengröße erreicht (Abb. 24).

5. DISKUSSION

5.1 Funktionelle Vorgänge in der alternden Epidermis

5.1.1 Exsikkation

Der Organismus wird durch ein kombiniertes hydrophiles und hydrophobes System vor allzu großer Wasserverdunstung geschützt [55]. Der Wasser-Lipidmantel als hydrophile Emulsion und die Hornschicht als hydrophobe Trennschicht bilden die "Abdunstungsbremsen".

Im Alter ist jedoch der Schweiß-Lipidfilm auf der Hautoberfläche verringert, was zu der Trockenheit der Altershaut führt.

Der in der vorliegenden Arbeit erhärtete Befund, daß mit steigendem Alter auch der Exsikkationsgrad der Haut zunimmt, ist gut vereinbar mit dem Abfall der Talgproduktion bei Männern nach dem 65. Lebensjahr [50]. Ein Nachlassen der Androgenproduktion ist die Erklärung für dieses Phänomen [39].

Baker und Kligman [3] stellten in Experimenten fest, daß oberflächliches Entfetten der Hornschicht nur einen geringen Effekt auf den Wasserverlust hat. Das bedeutet, daß für den Gesamtorganismus die Hornschicht praktisch die alleinige Verdunstungsbarriere darstellt. Für die obersten Hornlamellen dagegen dürfte der Wasser-Lipidmantel ein sehr wichtiger Schutz gegen Austrocknung sein. Die im Vergleich zur gesamten Wasserabdunstung geringe Feuchtigkeitsmenge, die bei oberflächlicher Entfettung der Haut zusätzlich abgegeben wird, dürfte hauptsächlich zu Lasten der obersten Hornschichten gehen. Da diese ohnehin

nur einen Feuchtigkeitsgehalt von wenigen Prozent haben [56], fällt dieser mengenmäßig kleine Verlust doch ins Gewicht.

Dies dürfte ein wichtiger Grund für die Exsikkation der talgarmen Hautoberfläche bei alten Leuten sein, die sich vor allem in Schuppung und Craquelé äußert.

5.1.2 Desquamation

Das Stratum disjunctum, die sich ablösende Schicht, wo die Kohäsion zwischen den Hornzellen allmählich verloren geht, und schließlich die Abschilferung erfolgt, ist normalerweise nur wenige Zellagen dick. Ein Weg, diese Zone deutlich zu demonstrieren, ist das Entfetten der Oberfläche durch eine zweiminütige Ätherexposition [23]. Die Entfernung des Talgmantels ruft eine feine silbrige Schuppung hervor, die eine künstliche Verbreiterung des Stratum disjunctum sichtbar macht.

In ähnlicher Weise muß man sich in der fettarmen Altershaut das Anwachsen der Abschilferungszone vorstellen, ein Vorgang, der von Cramer [14] bestätigt wird.

Die Entfettung und die damit verbundene Austrocknung scheinen also eine gewisse Schädigung für die obersten Hornzellschichten darzustellen, die eine im Alter beschleunigte Desquamation [21,51] verständlich macht.

Pathogenetisch sind auch andere Gründe für das Auftreten von Schuppen auf exsikkierter Altershaut denkbar:

1. Eine Mehrproduktion von Hornlamellen als sichtbare Folge einer gesteigerten Epidermopoese wie bei Psoriasis vulgaris (Proliferations-Hyperkeratose). So vermutet Stüttgen [52], daß die Abschilferungsrate in der Altershaut

infolge einer erhöhten Mitoserate vermehrt ist. Einer solchen Deutung muß man jedoch mit Vorbehalt begegnen, da in der Literatur auch anderslautende Aussagen über die Regenerationsdynamik alternder Epidermis zu finden sind [2,49].

2. Eine verminderte Abstoßungsrate von Hornlamellen aufgrund des Persistierens von interzellulären Bindungen bis in die oberflächliche Hornschichtzone wie bei Ichthyosis vulgaris (Retentionshyperkeratose).

Gegen eine derartige Entstehung der Schuppen auf exsikkierter Altershaut sprechen elektronenmikroskopische Beobachtungen von Nagy und Jänner [31]. Diese beiden Untersucher stellten nämlich in der Epidermis alter Menschen eine Störung der interzellulären Adhäsion fest, die sich in der Erweiterung der interzellulären Räume äußert.

Außerdem ist die von mehreren Autoren [21,51,53] belegte Beschleunigung der Desquamation im Alter nicht mit einer Retentionshyperkeratose vereinbar.

Der entscheidende Grund für die Entstehung der Schuppen dürfte, wie bereits oben angeführt, die Exsikkation der Hautoberfläche bei alten Menschen sein. Verhindert man nämlich die Austrocknung der Altershaut durch das Auftragen eines künstlichen Wasser-Lipidmantels (Creme) oder nur durch die alleinige Abdeckung der Haut (Okklusivfolie), so vermindert bzw. beseitigt man die Schuppung. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit experimentell nachgewiesen.

Auf weitere funktionelle und morphologische Faktoren, die möglicherweise bei der Desquamation eine Rolle spielen, wird noch in Abschnitt 5.3 näher eingegangen.

5.2 Hornzellenfläche

Die Gewinnung von Korneozyten und das Ausmessen der Größe von Durchmesser und Oberfläche ist ein verhältnismäßig neues Gebiet in der Dermatologie.

In ersten Arbeiten wurde festgestellt, daß die Hornzellenfläche vom Alter [41,47] und Geschlecht [41] abhängig ist und in den einzelnen Körperregionen unterschiedlich ist [45].

Hölzle [19] beobachtete den Verlauf der Hornzellenfläche bei Vitamin-A-Säure-Reizung und nach Hornschichtabriß. Bei beiden experimentellen Dermatitis-Modellen nahm die Korneozytenfläche initial zu, um sich dann in Pendelbewegungen wieder auf den Ausgangswert einzustellen. Durch Hornschichtabriß oder Vitamin-A-Säure Applikation gereizte Hornzellen wurden ebenso wie Zellen von unveränderter Haut infolge Steroidbehandlung deutlich verkleinert.

Plewig und Kligman [44] fanden bei Kopfschuppen einen hohen Markierungsindex, eine kurze Durchwanderungszeit und große Hornzellen. Nach Behandlung und Beseitigung der sichtbaren Kopfschuppen gingen die Größe der Hornzellen parallel mit dem Markierungsindex und der Durchwanderungszeit, sowohl in der lebenden Epidermis als auch im Stratum corneum zurück.

Hornzellen in rasch proliferierenden Komedonen sind ebenfalls groß [42].

Diese Ergebnisse deuten auf eine Korrelation zwischen ho-

her Zellproliferation und großer Oberfläche der Hornzellen hin. Die bei einer erhöhten Mitoserate zu beobachtende Keratinisationsstörung könnte ein wichtiges Moment bei der Größenzunahme der Korneozyten sein.

Um über weitere Faktoren diskutieren zu können, von denen die Korneozytenfläche beeinflusst wird, soll hier kurz die morphologische Entwicklung von lebenden zu verhornten Keratinozyten gezeigt werden.

5.2.1 Morphologische Entwicklung der Keratinozyten

Die Keratinozyten erneuern sich in ständigem Wechsel, indem sie sich langsam nach außen schieben und durch mitotische Teilung der basalen Matrixzellen ersetzt werden.

Während seiner etwa einen Monat langen Lebensdauer vollbringt der einzelne Keratinozyt eine Reihe von strukturellen Änderungen.

Der in der Basalschicht nahezu kubische Zellkörper wird beim Übergang in das Stratum spinosum größer und rundlich. Mit ihm nimmt auch der Zellkern an Größe zu. Zelle und Zellkern flachen sich von nun an zunehmend ab, um im Stratum granulosum vergleichsweise einem Setzei zu ähneln, wobei der Kern eine dem Dotter entsprechende zentrale Verdickung verursacht [37].

Im Stratum granulosum ist eine Ausrichtung der Zell-Längsachse parallel zu der Hautoberfläche ausgeprägt. Vergleicht man in Tabelle 6 die Zunahme der größten Längenausdehnung in den einzelnen Schichten, so fällt auf, daß sie beim Übergang von dem nur 2-3 Zelllagen dicken Stratum granulosum zum Stratum corneum am größten ist. Offenbar sind hier kurz vor Vollendung der Keratinisierung Verhältnisse gege-

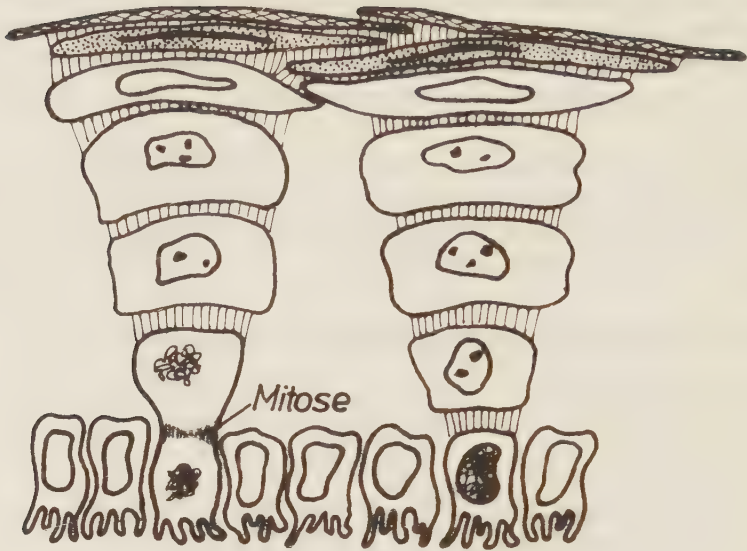


Abbildung 25

Morphologische Entwicklung der Epidermiszellen von der Basalzelle bis zur Hornzelle (nach Pinkus [37])

Tabelle 6

Zellgröße der Keratinozyten (größte Längenausdehnung)
(nach Pinkus [38])

Basalzellen	ca. 6 μ
Zellen des Stratum spinosum	ca. 10 - 15 μ
Zellen des Stratum granulosum	ca. 20 μ
Korneozyten	45 - 55 μ [46]

ben, die eine totale Auswölbung der Zelle zu einem platten Gebilde zulassen.

Herrscht in den tiefer liegenden Epidermiszellen noch ein wässriges zytoplasmatisches Milieu vor, so findet man in den Keratinozyten des Stratum granulosum eine kontinuierliche Phase aus Keratohyalinmaterial vor, in der die Tonofilamente eingebettet sind [34]. Während der Bildung von Tonofibrillen-Keratohyalin-Komplexen verliert die Zelle zunehmend an Wasser.

Durch die Dehydration schrumpft der Zellinhalt immer mehr und wird schließlich fast nur mehr von den Tonofibrillen-Keratohyalin-Komplexen gebildet, die vor Abschluß der Verhornung noch eine plastische Masse darstellen. Einzig der in der Auflösung begriffene Zellkern leistet der abplattenden Verformung noch einen gewissen Widerstand und bildet bei den Zellen des Stratum granulosum eine zentrale Verdickung [37].

Schließlich ist aus dem anfänglich kubischen oder zylindrischen Protoplasmaklumpchen ein hartes kernloses Hornplättchen geworden, das biologisch tot ist.

5.2.2 Bestimmende Faktoren der Hornzellenfläche

5.2.2.1 Alter

Die Aussagen von Plewig [41] und Rogall [47], daß die Hornzellenfläche von alten Menschen größer ist als die von Männern mittleren Alters, konnte speziell für die Region des Unterschenkels bestätigt werden.

Zeichnet man die Werte für dieses Hautgebiet in das von Plewig [41] ermittelte Diagramm ein (Abb. 26), so fügen diese sich gut ein und bilden eine weitere Ergänzung der bereits untersuchten Lokalisationen.

Auf die Frage, weshalb die Hornzellen gerade im höheren Lebensalter größer werden, kann zur Zeit noch keine gesicherte Antwort gegeben werden. Rogall [47] deutet an, daß bei älteren Männern möglicherweise ein Zusammenhang zwischen verlangsamter Zelldifferenzierung und der Flächenzunahme der Korneozyten besteht. Er geht dabei von einer erniedrigten Mitoserate in der Altershaut aus, die jedoch in der Literatur nicht unbestritten ist.

5.2.2.2 Exsikkation und Hydratation

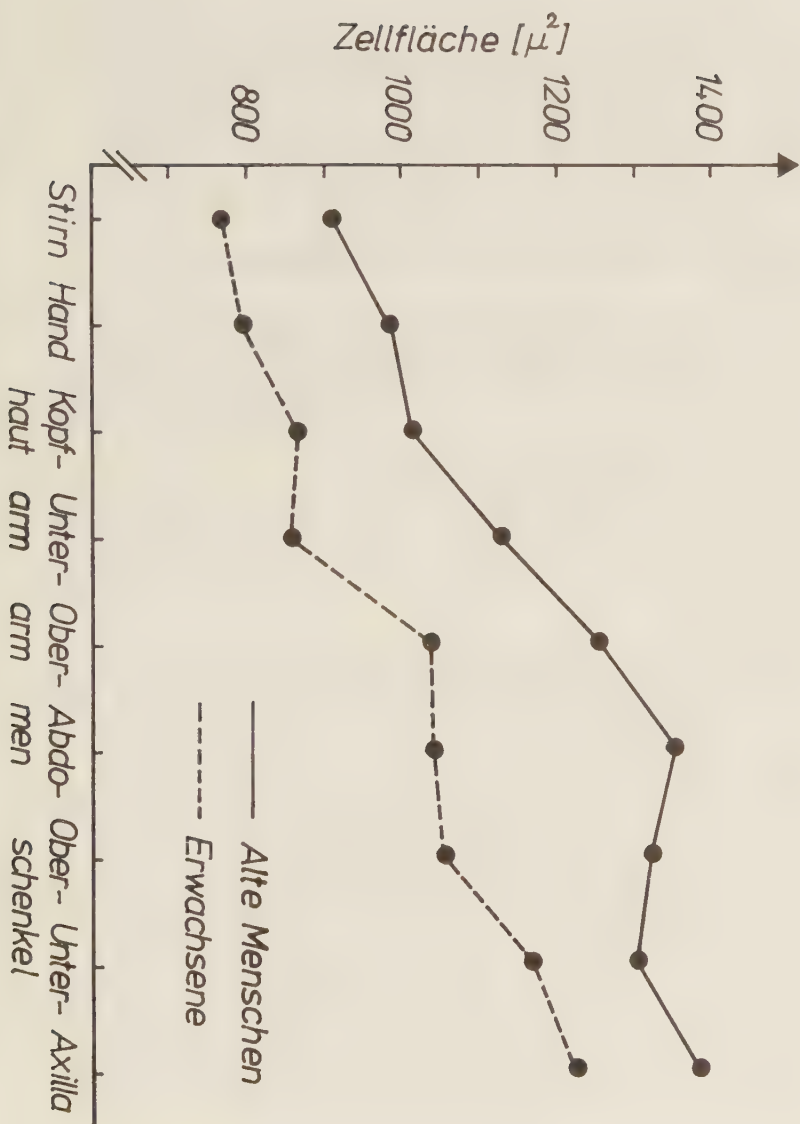
Während der Durchwanderung des Stratum corneum verliert die Hornzelle zunehmend an Wasser. Im Stratum lucidum beträgt der Wassergehalt noch 10%, um in den obersten Hornschichten auf einen Wert von etwa 2% abzusinken [56].

Da im Alter der Schweiß-Lipidfilm verringert ist, sind die Korneozyten an der Hautoberfläche durch den Wegfall dieser "Abdunstungsbremse" noch mehr ausgetrocknet, was sich makroskopisch in Schuppung und Craquelé äußert.

Statistisch war die Hornzellenfläche bei dem beobachteten Patientengut umso kleiner, je stärker die Exsikkation ausgeprägt war. Dies legt den Schluß nahe, daß die Zellen mit zunehmender Dehydration immer mehr schrumpfen. Zwangsweise müßte aber dann außer einer Flächenabnahme auch eine Verringerung der Hornzellendicke fest-

Abbildung 26

Unterschiedliche Hornzellengröße bei alten Menschen und Erwachsenen. Die von Plewig [41] untersuchten Regionen wurden noch durch die in der vorgelegten Arbeit ermittelten Werte des Unterschenkels ergänzt.



zustellen sein.

Elektronenmikroskopisch konnte Orfanos [34] nachweisen, daß die oberflächlichen Korneozyten flacher sind als die basalen. Findet man im Stratum compactum noch eine Zelldicke von maximal 4 μ vor, so sinkt diese im Stratum disiunctum auf einen Wert von unter 1 μ .

Auf mögliche funktionelle Zusammenhänge von Hornzellenschrumpfung und Desquamation wird in Abschnitt 5.3 eingegangen.

Wenn man diesen durch die Dehydration geschrumpften Zellen wiederum Wasser zuführt, so müßten sie sich logischerweise wieder entfalten und größer werden. Diese Vermutung wurde in der vorliegenden Arbeit experimentell durch das Anlegen von Okklusivfolie bestätigt.

Durch diese luftdichte Abdeckung der Haut wird die Abdunstung von Flüssigkeit verhindert und eine feuchte Kammer geschaffen, die zu einer Verquellung der oberen Hornschicht führt [52].

Die Folge dieser Hydratation der Hornzellen war eine Flächenzunahme von beinahe 11%.

5.2.2.3 Körpergröße

Hornzellen werden mit zunehmendem Alter größer, Brustzellen und Oberschenkelzellen beispielsweise mehr als die Stirnzellen [47]. Eine mögliche Deutung kann das disproportionale Wachstum des Körpers nach der Geburt geben:

Kopf 1 : 2 Brust 1 : 4 Extremitäten 1 : 9.

Verfolgt man diesen Gedanken konsequent weiter, so müßten große Leute großflächigere Korneozyten haben als kleine. Speziell für den Unterschenkel konnte eine positive Kor-

relation zwischen Körpergröße und Hornzellenfläche errechnet werden. Wollte man diese Zusammenhänge noch genauer untersuchen, so müßte man sowohl die Länge als auch den Umfang des jeweiligen Körperteils berücksichtigen. Man müßte also beispielsweise nur vom Unterschenkel die Hautoberfläche berechnen und sie mit der zugehörigen Korneozytenfläche in Bezug setzen.

5.2.2.4 Iatrogene Beeinflussung

Während der Behandlung exsikkierter Altershaut stellte es sich heraus, daß sich die Hornzellenfläche unter der Applikation der einzelnen therapeutischen Externa unterschiedlich änderte.

In Abbildung 27 sind die einzelnen Therapeutika hinsichtlich ihrer Beeinflussung der Hornzellenfläche gegenübergestellt.

Okklusivfolie

Wie bereits in Abschnitt 5.2.2.2 dargelegt, verhindert man durch das Anlegen des luftdichten Plastikverbandes Gas- und Flüssigkeitsaustausch der Haut. Die Folge davon ist ein Wärme- und Flüssigkeitsstau, der zur Quellung der oberen Hornschicht führt [52] .

Diese Hydratation der oberflächlichen Hornzellen bewirkte bei den untersuchten Patienten eine Flächenvergrößerung der Zellen von fast 11%. Dies legt den Schluß nahe, daß die ursprünglich dehydrierten und geschrumpften Korneozyten der Hautoberfläche durch Flüssigkeitsaufnahme sich entfalten und größer werden.

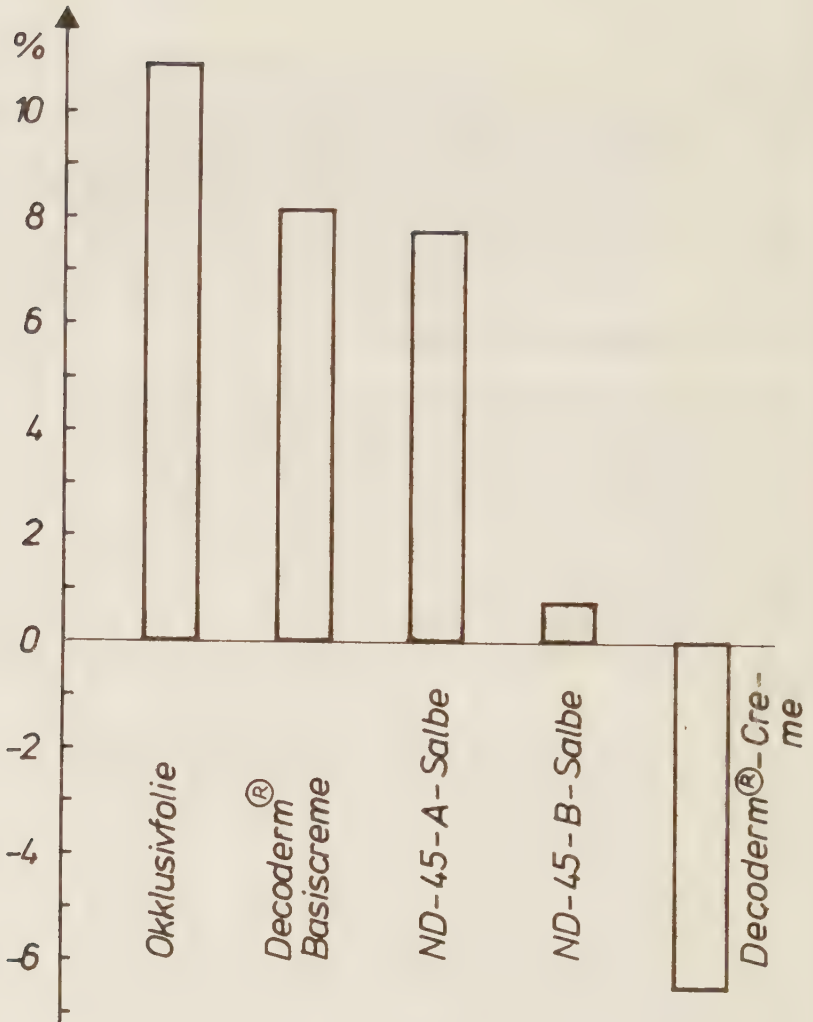


Abbildung 27

Prozentuale Flächenveränderung von Hornzellen nach 20-tägiger Applikation von fünf verschiedenen Therapeutika (0% = 1305 μ^2)

Es ist durchaus möglich, daß die Messung der Zelloberfläche die tatsächliche Vergrößerung der "geschwollenen" Hornzellen gar nicht ausreichend wiedergibt. Bei der eigentümlichen Morphologie der Hornzelle ist es vorstellbar, daß bei der beschriebenen Schwellung ihr Projektionsbild nur mäßig an Fläche zunimmt, obwohl die Hornzelle dreidimensional gesehen erheblich an Größe zunimmt. Um die tatsächliche Größenzunahme aber registrieren zu können, müßte man das gesamte Volumen einer Hornzelle feststellen können. Dies scheitert jedoch daran, daß es bis heute noch keine Methode gibt, mit der man sowohl die Dicke als auch die Oberfläche eines Korneozyten messen kann.

Decoderm[®] Basiscreme - Decoderm[®] - Creme

Decoderm[®] Basiscreme ist eine arzneistofffreie ambiphile Emulsion, die bei hohem Lipidgehalt (60%) cremartige Konsistenz aufweist [32].

Durch diesen abwaschbaren Mischtyp einer W/Ö- und Ö/W-Emulsion wird der Haut Feuchtigkeit und Fett zugeführt. Nach der Verdunstung des Wassers bleibt ein Fettfilm auf der Hautoberfläche zurück, der die Perspiratio insensibilis herabsetzt und den Feuchtigkeitsgehalt vor allem der oberen Hornschicht erhöht [52].

Dieser Lipidfilm vermag ähnlich dem physiologischen Talgmantel der Haut die Austrocknung der oberflächlichen Hornzellen zu verhindern.

Dieser Effekt dürfte besonders in der talgarmen Altershaut von Bedeutung sein, wo die Korneozyten vor allzu großer Exsikkation und damit vor allzu großer Schrumpfung bewahrt werden. In diesem Sinne kann auch die Beobach-

tung interpretiert werden, daß nach 20-tägiger Applikation von Decoderm[®] Basiscreme die Hornzellenfläche um über 8% größer war als zu Beginn der Therapie.

Ganz im Gegensatz dazu ergab sich bei der alternierenden Applikation von Decoderm[®] - Creme und Decoderm[®] Basiscreme eine Verkleinerung der Hornzellenfläche von etwa 6.5%. Da der Unterschied zwischen beiden Cremes nur darin besteht, daß die Decoderm[®] -Creme zusätzlich das Kortikoid Fluprednyliden-21-azetat enthält, dürfte dieser Arzneistoff für die Verkleinerung der Korneozytenfläche verantwortlich sein.

Als Bestätigung für diese Annahme können die Befunde von Hölzle [19] angesehen werden. Dieser Autor fand unter Applikation von Betamethason-Valerat bzw. Betamethason-Dipropionat sogar eine Flächenabnahme der Hornzellen von 9% bzw. 14%.

Fluprednyliden-21-azetat zählt zu den "topical steroids". Bei epikutaner Applikation verhält sich seine lokale Wirksamkeit (Beeinflussung der Epidermisdicke des Mäuseschwanzes) zu der von Hydrokortisonazetat wie 1:32.66 und seine antiproliferative Wirkung (Ringgranulomtest) wie 1:4.78 [26,27].

Die Ursache dafür, daß es durch Kortikoide zu einer Flächenverkleinerung der Hornzellen kommt, ist unbekannt.

Unter den pharmakodynamischen Wirkungen der Steroide auf die Haut stehen eine Verminderung der Proliferation und Regeneration der Epidermis bedingt durch eine DNS-Synthesehemmung im Vordergrund [43,52]. Möglicherweise spielen bei der Größenabnahme der Hornzellen auch Veränderungen der Verhornung unter Steroidapplikation eine wichtige Rolle.

Berücksichtigt man, daß bei der Applikation von Decoderm®-Creme ein Kortikoid und Cremegrundlage zusammen epikutan aufgetragen werden, so lassen sich zwei gegensätzliche Wirkkomponenten auf die Hornzellenfläche unterscheiden:

- 1) Die Cremegrundlage stellt eine Abdeckung der Haut dar, wodurch eine übermäßige Austrocknung und Schrumpfung der Korneozyten verhindert wird. Bei alleiniger Behandlung mit Decoderm® Basiscreme ist eine Vergrößerung der Hornzellenfläche feststellbar.
- 2) Das Kortikoid führt, wie oben beschrieben, zu einer Verringerung der Zellfläche.

Diese gegensätzlichen Wirkungen auf die Zellfläche dürfen sich bei Applikation von Decoderm®-Creme überlagern. Die dabei entstehende Hornzellenfläche dürfte das Resultat dieser gegenläufigen Faktoren darstellen. So ist es durchaus denkbar, daß bei isolierter Applikation von Fluprednyliden-21-azetat die Abnahme der Hornzellenfläche noch ausgeprägter wäre.

Phlebophobsalben ND-45-A und ND-45-B

Auch bei den Phlebophobsalben ND-45-A und ND-45-B dürfen sich die Wirkung von Salbengrundlage und von Kortikoid überlagern. Überraschend war bei den Untersuchungen aber, daß die Hornzellenfläche nach 20-tägiger Applikation der nahezu identischen Salben nicht gleich groß war. Bei der Behandlung mit ND-45-A-Salbe war die Zunahme der Zellfläche etwa so groß wie bei der Therapie mit wirkstofffreier Decoderm® Basiscreme, während die Korneozytenfläche bei Applikation von ND-45-B-Salbe zu Beginn und bei Abschluß der Behandlung fast unverändert war. Daraus

ergibt sich ein Größenunterschied von knapp 7%, obwohl in beiden Salben die gleiche Menge Prednisolonazetat als Arzneistoff enthalten ist.

Als Grund für die unterschiedliche Beeinflussung der Hornzellenfläche kommt also lediglich der mengenmäßig ungleiche Gehalt der Salbengrundlage an 1.2 Propylenglykol in Frage. 1.2 Propylenglykol wird in der Gale-
nik als Lösungsmittel für zahlreiche Arzneimittel verwendet [16], z.B. auch für das Kortikoid Fluoazinonid in der Topsy[®]-Salbe der Firma Grünenthal (Mitteilung vom Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, München).

Als Lösungsvermittler hat diese Substanz einen entscheidenden Einfluß auf die perkutane Resorption des jeweiligen Wirkstoffes. Je geringer nämlich die Affinität der Grundlage zur Wirksubstanz bzw. je geringer die Löslichkeitstendenz ist, um so höher ist die Permeationsrate. So ist folgendes Beispiel gesichert [52]:

Je weniger Propylenglykol in einer Grundlage mit Flu - prednylidenazetat (= 9 α -Fluor-Methylenprednisolonazetat) enthalten ist, um so höher ist die Penetrationsrate.

Da nun Prednisolonazetat, das Kortikosteroid in den beiden Phlebophobsalben, dem 9 α -Fluor-Methylenprednisolonazetat chemisch sehr nahe steht, ist anzunehmen, daß auch bei diesem Steroid mit steigendem Propylenglykol-Gehalt der Grundlage die Permeationsrate erniedrigt ist.

Das würde aber bedeuten, daß bei Applikation der ND-45-A-Salbe mit einem Propylenglykol-Zusatz von 6g % die perkutane Resorption von Prednisolonazetat geringer ist als

bei ND-45-B-Salbe, die nur 3g % des betreffenden Lösungsmittels enthält.

Die einfachste Nachweismethode für eine verschieden große Penetration in die Haut ist der Beleg einer unterschiedlich hohen therapeutischen Effektivität, die im vorliegenden Fall an der jeweiligen Beeinflussung der Hornzellenfläche gemessen wurde.

Je weniger also die hinsichtlich der Zellfläche vergrößern-
de Wirkung der Salbengrundlage zum Durchschlag kommt, desto größer muß die Permeationsrate des Kortik^{ko}steroids sein, das zu einer Verkleinerung der Korneozytenfläche führt.

Bei Anwendung von ND-45-A-Salbe ergibt sich somit folgendes Reaktionsschema:

Hoher 1.2 Propylenglykol-Gehalt —→ niedrige Permeationsrate des Kortikoids —→ Überwiegen der morphologischen Wirkung der Salbengrundlage —→ Vergrößerung der Hornzellenfläche.

Bei Applikation von ND-45-B-Salbe müßte dann das Reaktionsschema konsequenterweise so lauten:

Niedriger 1.2 Propylenglykol-Gehalt —→ hohe Permeationsrate des Kortikoids —→ Ausgleich der morphologischen Wirkungen von Salbengrundlage und Kortikoid —→ keine wesentliche Veränderung der Korneozytenfläche.

Ein Überwiegen der morphologischen Wirkkomponente seitens des Steroids ist bei der Decoderm[®] - Creme zu unterstellen, bei deren Applikation eine Abnahme der Hornzellenfläche von ungefähr 6.5 % zu verzeichnen war. Ver-

antwortlich dafür dürfte die wesentlich größere topische Wirksamkeit des fluorierten Steroids Fluprednylidenazetat sein. Leider war bei dieser Creme der Propylenglykol-Gehalt aus firmentechnischen Gründen nicht zu erfahren.

Ergänzend sei hinzugefügt, daß ND-45-A und ND-45-B streng genommen keine Salben sind, sondern Ö/W - Emulsionen. Das geht daraus hervor, daß sie mit Wasser leicht abwaschbar sind und ihre äußere Phase (H_2O) gut mit Methylenblau-Lösung anfärbbar ist.

Tabelle 7: Zusammenfassung von Faktoren, die die Hornzellenfläche beeinflussen.

Faktoren	Flächenver- änderung	Korrelation	Hinweise
Alter	<	+	[41,47]; 5.2.2.1
Körpergröße	<	+	5.2.2.3
Exsikkation	>	-	5.2.2.2
Hydratation	<	+	5.2.2.2; 5.2.2.4

Iatrogene Beeinflussung der Hornzellenfläche (5.2.2.4)

Therapeutika	Flächenver- änderung	Wirkmechanismus
Plastik-Okklusivverband	<	Hydratation und Quellung der Hornzellen
Decoderm [®]	<	Abdeckung (Minderung von Exsikkation und Schrumpfung der Hornzellen)
Basiscreme		
ND-45-A-Salbe	<	<u>Abdeckung</u> und Steroideffekt
ND-45-B-Salbe	=(>)	Abdeckung und Steroideffekt
Decoderm [®] Creme	>	Abdeckung und <u>Steroideffekt</u>
Kortikosteroide	> [19]	Mitosehemmung (Veränderung der Verhornung)

Zeichenerklärung

- > Verkleinerung bzw. Abnahme der Hornzellfläche
- = keine Veränderung der Hornzellfläche
- < Vergrößerung bzw. Zunahme der Hornzellfläche

5.3 Desquamation und Hornzellengröße

Neuere elektronenmikroskopische Untersuchungen haben die funktionellen Vorgänge bei der Desquamation etwas deutlicher gemacht. Orfanos [34] stellte fest, daß sich die oberflächlichen Hornzellen von den basalen dadurch unterscheiden, daß sie flacher sind und den interzellulären Kontakt, der den basalen Hornzellen noch weitgehend erhalten ist, verloren haben. Die Interzellulärräume sind im oberflächlichen Anteil der Hornschicht erweitert und die desmosomalen Disken, wie er die interzellulären Kontaktzonen ihrer Form wegen nennt, gebläht und rupturiert.

Orfanos bezeichnet diese desmosomalen Disken als "Sprengkörper auf Zeit", da sie bei ihrer Rupturierung Enzyme freisetzen, die durch ihre Aktivität zur Ablösung der obersten Hornzellen führen. Er stellt dabei besonders die saure Phosphatase heraus, die fast nur im Bereich der desmosomalen Zonen nachweisbar ist.

Die desmosomalen Zellverbindungen lassen im Stratum compactum noch keine Schädigung erkennen. Diese interzellulären Kontaktzonen zerreißen wahrscheinlich erst, wenn die mechanische Beanspruchung durch Spannungskräfte im Stratum disiunctum zu groß geworden ist.

Offen bleibt dabei die Frage, worauf diese Spannung zurückzuführen ist.

In diesem Zusammenhang könnte die Abnahme der Hornzellengröße eine wichtige Rolle spielen.

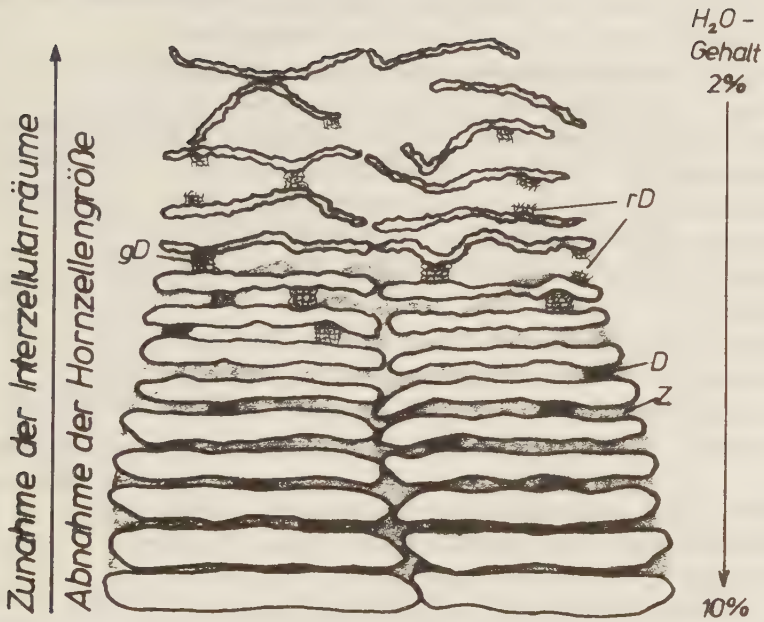


Abbildung 28

Allmähliche Ablösung der Hornzellen im Stratum corneum
(schematische Darstellung)

D : desmosomale Disken (intakt)

gD : geblähte bzw. gedehnte desmosomale Disken

rD : rupturierte desmosomale Disken

Z : interzellulärer Zement

Beträgt die Dicke der basalen Korneozyten noch bis zu 4 μ , so macht sie bei den oberflächlichsten Hornzellen nur mehr knapp 1 μ aus [34]. Die Hornzellen schrumpfen also im Zuge der zunehmenden Dehydration und zwar die zur Hautoberfläche hin gelegenen mehr als die tiefer befindlichen, deren Feuchtigkeitsgehalt noch größer ist [56]. Aufgrund dieser unterschiedlichen Schrumpfung dürften so Spanningskräfte entstehen, die zur Blähung und Rupturierung der interzellulären Bindungen führen und so die Desquamation auslösen.

Infolge der Exsikkation vermehrt auftretende derartige Spannungen wären auch eine Erklärung für die gesteigerte Desquamationsrate in der talgarmen und schuppigen Altershaut.

Untersuchungen an 44 alten Männern ergaben in der vorliegenden Arbeit einen Zusammenhang zwischen zunehmender Schuppung und zunehmendem Craquelé einerseits und einer Abnahme der Hornzellfläche andererseits.

Diese Ergebnisse bei exsikkierter Altershaut können als Bestätigung dafür angesehen werden, daß mit Abnahme der Hornzellgröße auch die interzelluläre Adhäsion geringer wird und so die Ablösung der Korneozyten gesteigert ist.

Eine Verbreiterung der lamellären Abschlüfferungszone zu Lasten der kompakten Zone in der Altershaut [14] dürfte somit Ausdruck der Exsikkation und Schrumpfung der Hornzellen sein.

In therapeutischer Hinsicht muß man also in erster Linie eine Austrocknung der oberflächlichen Hornschicht verhindern, da man damit einer übermäßigen Schrumpfung

und einer übersteigerten Desquamationsrate der Hornzellen entgegenwirken dürfte.

5.4 Abschließende Beurteilung der Therapiemethoden

Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten, den unzureichenden Schweiß-Lipidfilm alternder Epidermis auszugleichen:

Das Auftragen eines künstlichen Wasser-Lipidmantels, also die Applikation einer Creme, oder die alleinige Abdeckung der Haut, was durch das Anlegen einer Okklusivfolie erreicht werden kann.

5.4.1 Okklusivfolie

Durch die Anwendung von Okklusivfolie wird der Gas- und Flüssigkeitsaustausch der Haut unterbunden, so daß es zu einer Quellung der obersten Hornschichten kommt [52].

Obwohl Schuppung und Craquelé schon kurze Zeit nach Therapiebeginn praktisch verschwanden, erwies sich diese Behandlung im weiteren Verlauf als ungeeignet.

Wärmestau und Mazeration führten zu entzündlichen Hautirritationen, die bei einem Großteil der Patienten zum Abbruch der Therapie zwangen.

Bibel et al. [5] untersuchten die Besiedlungsdynamik der Hautflora unter Okklusivbedingungen. Bei allen Versuchspersonen ließen sich nach Entfernen des Okklusivverbandes mehr als 10^5 koloniebildende aerobe Bakterien pro cm^2 nachweisen, die sich im weiteren Verlauf auch auf die angrenzenden Hautareale ausbreiteten. Klinisch entwickel-

te sich an den jeweiligen Testzonen miliariaähnliche Exantheme, Pruritus und Erytheme. Drei bis vier Tage nach Entfernen des Okklusivverbandes hatten sich Hautflora und klinischer Hautbefund wieder weitgehend normalisiert.

Interessant wäre die Beantwortung der Frage, ob infolge der Quellung und Größenzunahme der Hornzellen auch noch in der oberflächlichen Hornschichtzone intakte desmosomale Disken nachweisbar sind, und ob auf diese Weise die Desquamationsrate vermindert ist, wie dies bei der Ichthyosis acquisita festgestellt wurde [34]. Andererseits berichtet Comaish [13], daß bei Hydratation der Hornschicht durch Okklusivfolie der Reibungskoeffizient der Hautoberfläche um das mehrfache anwächst.

Das aber würde bedeuten, daß die Korneozyten durch mechanische und physikalische Scheuerwirkung vermehrt vom Zellverband abgelöst werden können.

Makroskopisch war jedenfalls schon kurz nach Behandlungsbeginn eine schlagartige Besserung von Schuppung und Craquelé zu verzeichnen.

5.4.2 Wasserhaltige Emulsionen

Eine optimale Therapie exsikkierter Altershaut dürfte die therapeutische Ergänzung des unzureichenden Wasser-Lipidmantels darstellen. Dies geschah in der vorliegenden Arbeit mit den beiden Cremes der Decodermreihe und mit den beiden "Phlebophobsalben", die strenggenommen auch als Cremes anzusehen sind.

Bei all diesen wasserhaltigen Emulsionen bleibt nach der

Verdunstung des Wassers ein Fettfilm auf der Haut zurück, der die Wasserabgabe der Haut herabsetzt und ihren Feuchtigkeitsgehalt erhöht [52]. Auf diese Weise wird eine allzu große Exsikkation und Schrumpfung der oberflächlichen Hornzellen verhindert und die gesteigerte Desquamationsrate reduziert.

Nicht ganz so eindeutig wie die Wirkung der Cremegrundlagen ist die der Kortikoidzusätze zu interpretieren, die in beiden Phlebophobsalben und in der Decoderm[®]-Creme enthalten sind.

Kortikosteroide hemmen die Epidermopoese [52] und führen zu kleineren Hornzellflächen.

Bei der Applikation von Kortikosteroiden auf exsikkierete Altershaut ist zu berücksichtigen, daß diese Arzneistoffe aufgrund ihrer Mitosehemmung den reparativen Zellersatz drosseln und damit zwangsweise zu einer Verdünnung der Hornschicht führen müssen.

So konnte auch bei epikutaner Applikation von Kortikosteroiden belegt werden [52], daß unter längerer Gabe eine Minderung der Zellschichten der Epidermis eintritt. Es ist durchaus möglich, daß kortikoidhaltige Cremes die Schuppung auch deshalb günstig beeinflussen, da sie über eine Proliferationshemmung den Zellnachschub bremsen und infolgedessen eine Verringerung der Desquamationsrate bewirken.

Abschließend ist zu betonen, daß Emulsionen eine optimale Therapie für exsikkierte Altershaut darstellen.

Eine grundsätzliche Forderung an ein solches Therapeutikum besteht darin, daß es den Gas- und Flüssigkeits-

austausch der Haut nicht verhindert, wie dies bei der Okklusivfolie und bei dick aufgetragenen Salben der Fall ist, sondern daß es Hautatmung und Perspiratio insensibilis ähnlich dem natürlichen Schweiß-Lipid-film reguliert.

Kortikoidhaltige Cremes scheinen dagegen bei der Therapie schuppiger und rissiger Altershaut nicht indiziert zu sein, da sie u.a. den reparativen Zellersatz drosseln. Ein ständiger Ausgleich der Hornzellverluste scheint aber für die Homöostase gerade der alternen Epidermis mit ihrer übersteigerten Abschilferungsrate äußerst wichtig zu sein.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei Männern im Alter von 61 bis 91 Jahren wurde die laterale Unterschenkelhaut bezüglich ihrer klinischen Exsikkation untersucht und mit fünf verschiedenen Therapeutika behandelt. Zur klinischen Charakterisierung wurden Schuppung und Craquelé beurteilt, während als morphologischer Parameter die Hornzellenfläche gemessen wurde. Zu diesem Zweck wurden die Korneozyten mit Hilfe einer Detergens-Technik von der Hautoberfläche gewonnen.

Klinische und morphologische Daten wurden vor Beginn der Therapie, im Verlauf der Behandlung und bei einer Nachkontrolle etwa drei Wochen nach Beendigung der therapeutischen Maßnahmen erhoben.

Bei den Patienten errechnete sich eine positive Korrelation ($r = 0.438$) zwischen Alter und klinischem Exsikkationsgrad der Hautoberfläche.

Hornzellen von der Unterschenkelhaut alter Männer sind mit einer Fläche von $1305 \mu^2 (\pm 188)$ deutlich größer als die von jungen Männern ($1175 \mu^2 \pm 159$).

Bei den 61 bis 91-jährigen Patienten war keine Zunahme der Zellfläche mit steigendem Alter mehr erkennbar.

Ein negativer Zusammenhang ($r = -0.6007$) konnte zwischen Korneozytengröße und Exsikkationsgrad statistisch nachgewiesen werden.

Ferner ließ sich eine positive Korrelation zwischen Hornzellenfläche und Körpergröße ermitteln ($r = 0.4101$).

Die Therapeutika ergaben zum Teil unterschiedliche klinische und morphologische Wirkungen.

Die Anwendung von Decoderm® Basiscreme führte zu einer deutlichen Besserung von Schuppung und Craquelé. Die Hornzellenfläche nahm signifikant zu. ($p < 0.01$; Kontrolle: unbehandelte Beine).

Bei der abwechselnden Applikation von Decoderm® Basiscreme und Decoderm®-Creme, die als Arzneistoff das Kortikosteroid Fluprednyliden-21-azetat enthält, war die positive Beeinflussung der Exsikkation noch augenscheinlicher. Bereits nach fünftägiger Therapiedauer war eine signifikante Abnahme der Zellfläche zu verzeichnen ($p < 0.01$).

Die Phlebophobsalben ND-45-A und ND-45-B, in denen als Wirkstoff Prednisolonazetat enthalten ist, wiesen eine unterschiedliche klinische und morphologische Wirkung auf. ND-45-B-Salbe zeigte dabei am Ende der 20-tägigen Therapie die besseren klinischen Ergebnisse.

Die Hornzellfläche nahm bei der Behandlung mit ND-45-A-Salbe im Vergleich zu der mit ND-45-B-Salbe signifikant zu ($p < 0.01$). Diese Wirkungsunterschiede dürften auf den mengenmäßig ungleichen Gehalt an 1.2 Propylenglykol zurückzuführen sein.

Als ungeeignet zur Therapie exsikkierter Altershaut erwies sich die Anwendung von Okklusivfolie. Obwohl schon nach kurzer Behandlung eine deutliche Besserung des klinischen Exsikkationsbefundes erzielt werden konnte, traten bei einem Großteil der Patienten jedoch im weiteren Verlauf entzündliche Hautirritationen auf. Außerdem war die Schup-

pung nach Absetzen der Therapie größer als bei unbehandelten Kontrollbeinen. Überraschenderweise wurden während dieser Behandlung die Hornzellen von behandelten und unbehandelten Beinen derselben Patienten deutlich größer. Erst nach 20-tägiger Anwendung der Okklusivfolie waren die Hornzellen bei den behandelten Beinen signifikant größer ($p < 0.01$).

Tabelle 8

Verzeichnis der verwendeten Therapeutika und Materialien

Bezeichnung	Arzneistoffe	Firmen
Oclufol [®] - Binde		Lohmann KG Fahr/Rhein
tesa-krepp 322		Beiersdorf AG Hamburg
Decoderm [®] Basiscreme		Merck AG Darmstadt
Decoderm [®] - Creme	Fluprednyli- den-21-azetat	Merck AG Darmstadt
ND-45-A- Salbe	Prednisolon- azetat, Heparin	Nordmark-Werke GmbH Hamburg Werk Uetersen/ Holstein
ND-45-B- Salbe	Prednisolon- azetat, Heparin	
Triton-X 100		Serva Heidelberg
Methylenblau		Merck AG Darmstadt
Rhodamin B		Chroma (Schmid & Co.) Stuttgart Untertürkheim
Selecta Falten- filter Nr. 529		Schleicher & Schüll, Dassel
Planimeter		A. Ott Kempten
Mikrometer		Leitz Wetzlar
Mikroskop mit Projektionszusatz		Zeiss Oberkochen

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDREW, W., ANDREW, N.V.: Age difference in proportions of cell types in epidermis of abdominal skin of rat, *J. Geront.* 11: 18-27, 1957
2. BAKER, H., BLAIR, C.P.: Cell replacement in the human stratum corneum in old age. *Brit. J. Derm.* 80, 367-372 (1968)
3. BAKER, H., KLIGMAN, A.M.: Technique for estimating turnover of human stratum corneum. *Arch. Derm.* 95, 408-411 (1967)
4. BERTALANFFY, F.D., PUSEY, V., ABBOTT, M.O.: Mitotic rates of rat epidermis. *Arch. Derm.* -Vol.92, S.91-102 (1965)
5. BIBEL, D.J., LOVELL, D.J., SMILJANIC, R.J.: Effects of occlusion upon population dynamics of skin bacteria. *British J. of Derm.* 95, 607 (1976)
6. BRAUN-FALCO, O., KEINING, E.: *Dermatologie und Venerologie.* J.F. Lehmanns Verlag München (1969)
7. BÜRGER, M.: *Altern und Krankheit.* ARGE Med. Verlag GmbH G. Thieme, Leipzig (1947)
8. CHRISTOPHERS, E.: Cellular architecture of the stratum corneum. *J. invest. Derm.* 56, 165 - 169 (1971)
9. CHRISTOPHERS, E.: Die epidermale Columnärstruktur. *Z. Zellforsch.* 114, 441-450 (1971)
10. CHRISTOPHERS, E.: Eine neue Methode zur Darstellung des Stratum corneum. *Arch. Klin. Exp. Derm.* 237, 717-721 (1970)
11. CHRISTOPHERS, E.: Epidermale Regeneration: Zellkinetische Aspekte. *Arch. dermat. Forsch.* 244, 21-26 (1972)
12. CHRISTOPHERS, E., KLIGMAN, A.: Visualization of cell layers of the (human) stratum corneum. *J. invest. Derm.* 42, 407 (1964)
13. COMAISH, S.: The effects of polythene occlusion and topical corticosteroids on resistance to friction injury in the skin. *Acta Dermatovenereol. (Stockholm)* 54: 53-54 (1974)

14. CRAMER, H.-J.: Die Altersveränderung der Haut. In: J. Jassohn: Hdb. Haut- und Geschlechts-Krkh. Erg.-Werk I, S. 1683-1707. Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin, New York (1968)
15. EVANS, R., COWDRY, E.V., NIELSON, P.E.: Ageing of human skin. I. Influence of dermal shrinkage on appearance of the epidermis in young and old fixed tissues. Anat. Rec. 86, 545-566 (1943)
16. FIEDLER, H.P.: Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete. Editio Cantor KG., Aulendorf i. Württ., S. 467-468 (1971)
17. McGINLEY, K.J., MARPLES, R.R., PLEWIG, G.: A method for visualizing and quantitating the desquamating portion of the human stratum corneum. J. invest. 53, 107-111 (1969)
18. GOLDSCHMIDT, H., KLIGMAN, A.M.: Exfoliative cytology of human horny layer. Arch. Derm. 96, 572-576 (1967)
19. HÖLZLE, E.: Morphologie von Hornzellen der menschlichen Epidermis bei Ekzem, Experimenteller Dermatitis und Behandlung mit Corticosteroiden. Inaugural-Dissertation, München (1975)
20. HUNTER, R., PINKUS, H., STEELE, C.H.: Examination of the epidermis by the strip method. III. The number of keratin cells in the human epidermis. J. invest. Derm. 27, 31-34 (1956)
21. KATZBERG, A.A.: The influence of age on the rate of desquamation of the human epidermis. Anat. Rec., 112, 418 (1952)
22. KEDDIE, F., SAKAI, D.: Morphology of the horny cells of the superficial stratum corneum: Cell membranes and melanin granules. J. invest. Derm. 44, 135 (1965)
23. KLIGMAN, A.M.: The biology of the stratum corneum. The epidermis 387-433 eds. W. Montagna, W.C. Lobitz New York London Academic Press (1964)

24. KLIGMAN, A.M., CHRISTOPHERS, E.: Preparation of isolated sheets of human stratum corneum. Arch.Derm.88, 702-705 (1963)
25. KORTING, G.W.: Die Haut im Alter und ihre Krankheiten. F.K. Schattauer Verlag. Stuttgart-New York (1973)
26. KRAFT, H.G., HARTING, J.: Arzneimittel-Forsch. (Drug-Res.) (1968): 15
27. KRAFT, H.G., HARTING, J., KIESER, H.: Arzneimittel-Forsch. (Drug-Res.) (1968): 19
28. LAUTENSCHLAGER, J.: Biometrische Messungen an der Haut unter besonderer Berücksichtigung der Talgdrüsengröße verschiedener Körperregionen und Altersgruppen.Diss.München (1975)
29. MARGHESCU, S., WOLFF, H.H.: Untersuchungsverfahren in Dermatologie und Venerologie. S. 20-22, 58-59. J.F.Bergmann-Verlag München (1975)
30. MONTAGNA, W. (Ed.): Advances In Biology Of Skin.Aging. Pergamon Press. Oxford 1964
31. NAGY, G., JÄNNER, M.: Altersveränderungen in der menschlichen Epidermis. Arch.klin.exp.Derm. 238: 70-86 (1970)
32. NÜRNBERG, G.: Arzneimittel-Forsch. (Drug-Res.) (1968): 11
33. NÜRNBERGER, F.: Alterungsvorgänge der Schweißdrüsen.Ärztl. Kosmetologie 6, 250 (1975)
34. ORFANOS, C.E.: Feinstrukturelle Morphologie und Histopathologie der verhornten Epidermis. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1972)
35. PINKUS, H.: Examination of the epidermis by the strip method of removing horny layers. I. Observations of thickness of the horny layer, and on mitotic activity after stripping.J. invest. Derm. 16, 383-386 (1951)
36. PINKUS, H.: Examination of the epidermis by the strip method. II. Biometric data on regeneration of the human epidermis.J. invest. Derm. 19, 431-447 (1952)

37. PINKUS, H.: Morphokinetik der Epidermis. Arch. derm-Forsch. 244, 13-21 (1972)
38. PINKUS, H. in: ROTHMANN, St.: Physiology and biochemistry of the skin. Chicago: Academic Press (1954)
39. PLEWIG, G.: Alterungsvorgänge der Talgdrüsen. Ärztl.Kosmetologie 6, 15-21 (1976)
40. PLEWIG, G.: Größe, Form und Anordnung verhornender Schleimhautzellen. Arch. Derm. Forsch. 242, 30-42 (1971)
41. PLEWIG, G.: Regional differences of cell sizes in the human stratum corneum. Part. II. Effects of sex and age. J. invest. Derm. 54, 19-23 (1970)
42. PLEWIG, G.: Zellmorphologie im Exprimat von Nasenflügel-follikeln und Comedonen. Arch.klin.exp.Derm. 237, 703-716 (1970)
43. PLEWIG, G., KLIGMAN, A.: Induction of acne by topical steroids. Arch. Derm. Forsch. 247, 29-52 (1973)
44. PLEWIG, G., KLIGMAN, A.: Zellkinetische Untersuchungen bei Kopfschuppenerkrankungen (Pityriasis simplex capillitii) Arch.klin.exp.Derm. 236, 406-421 (1970)
45. PLEWIG, G., MARPLES, R.R.: Regional differences of cell size in the human stratum corneum. Part. I.J.invest.Derm.54, 13-18 (1970)
46. PLEWIG, G., CHRISTOPHERS, E., GOLDSCHMIDT, H.: Morphology of the stratum corneum. Scientific Exhibit, American Academy of Dermatology 4.-9.12. 1971, Chicago, USA
47. ROGALL, P.: Größe von Hornzellen und Schleimhautzellen in Abhängigkeit vom Alter. Diss. München (1977)
48. SACHS, L.: Statistische Auswertmethoden - Berlin (1968)
49. SALFELD, K.: Physiologie der Altershaut. Ärztl. Kosmetologie 6, 233-38 (1975)
50. STRAUSS, J.S., POCHI, P.E., DOWNING, D.T.: The role of skin lipids in acne. Cutis 17, 485-487 (1976)
51. STÜTTGEN, G.: Hautkrankheiten, Diagnostik und Therapie in geriatrischer Sicht. Dtsch.med.J.22, 102-104 (1971)

52. STÜTTGEN, G., SCHAEFER, H.: Funktionelle Dermatologie. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1974)
53. THURINGER, J.M., KATZBERG, A.A.: Aging of the human epidermis as reflected in dimensional changes and mitotic rates. J. Geront., 6, (Suppl.3) 158 (1951)
54. THURINGER, J.M., KATZBERG, A.A.: The effect of age on mitoses in the human epidermis. J.invest.Derm.33,35 (1959)
55. TRONNIER, H.: Methodische Probleme bei der exogenen und endogenen Beeinflussung der Hautoberfläche. Arch. dermat. Forsch. 244, 55-61 (1972)
56. TRONNIER, H.: Über die Quellung und Austrocknung der menschlichen Haut und ihre praktische Bedeutung. Parfümerie und Kosmetik, S. 336-341 (1962)
57. TRONNIER, H.: Übersicht zum Trend der Altersveränderungen der Haut. J.Soc.Cosmetic Chemists 16, 257 (1965)
58. WAGNER, G.: Altersveränderungen der Haut, Altersdermatosen. in: H.A. Gottron u. W.Schönfeld: Dermatologie und Venerologie. Bd.IV., S.756-830. G. Thieme, Stuttgart (1960)
59. WHITTON, J.T.: New values for epidermal thickness and their importance. Health Physics 24: 1-15, Pergamon Press 1973
60. WILLIAMSON, P., KLIGMAN, A.: A new method for the quantitative investigation of cutaneous bacteria. J. invest. Derm. 45, 498-503 (1965)
61. WINSOR, T., BURCH, G.E.: Differential roles of layers of water. Arch. Internal Med. 74, 428 ff (1944)
62. WOLF, J.: Das Oberflächenrelief der menschlichen Haut. Zeitschr. mikroskopisch-anatomische Forsch. 47, S.351-400 (1940)

Lebenslauf

=====

Ich wurde am 2. März 1950 als Sohn der Kaufmanns-eheleute Franz und Maria Stein, geborene Baisl, in Neuötting, Landkreis Altötting geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1956 - 1957 in Persch und von 1958 - 1960 an der Rotbuchenschule in München, wohin wir umzogen.

Im September 1960 trat ich in das humanistische Gymnasium Burghausen ein, das ich nach neunjährigem Besuch im Juni 1969 mit der Berechtigung zum Hochschulstudium verließ.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Universität München das Studium der Zahnmedizin. Ab Sommersemester 1970 absolvierte ich ein Doppelstudium Zahnmedizin-Humanmedizin. Wegen einer Augenverletzung konnte ich jedoch nur das Studium der Humanmedizin zu Ende führen.

Nach dem Staatsexamen im Wintersemester 1976 war ich als Medizinalassistent an der 1. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses Harlaching und anschließend in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Burghausen tätig.

Im Januar 1978 erhielt ich meine Approbation. Derzeit arbeite ich als Assistenzarzt in der internen Abteilung des Kreiskrankenhauses Burghausen.

Mit der Anfertigung der vorliegenden Dissertation war ich, mit Unterbrechungen durch Studium und Examen, von Frühjahr 1974 bis Herbst 1977 beschäftigt.

